

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 08-325263
 (43) Date of publication of application : 10. 12. 1996

(51) Int. Cl.

C07D413/12
 C07D413/12
 A61K 31/415
 A61K 31/42
 A61K 31/425
 A61K 31/44
 A61K 31/535
 C07D213/30
 C07D233/58
 C07D235/06
 C07D263/32
 C07D263/56
 C07D277/14
 C07D277/24
 C07D277/64
 C07D405/04
 C07D405/04
 C07D409/04
 C07D409/04
 C07D413/04
 C07D413/04
 C07D417/04
 C07D417/04

(21) Application number : 07-133460
 (22) Date of filing : 31. 05. 1995

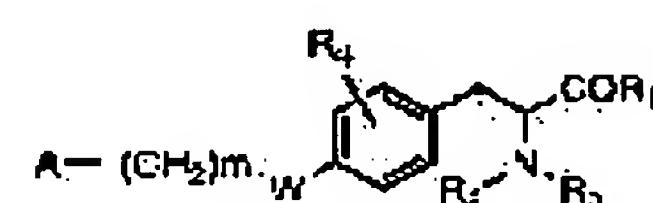
(71) Applicant : SUMITOMO METAL IND LTD
 (72) Inventor : TAKENO SHUICHI
 IKEMOTO TOMOYUKI
 SAITO ISAO
 WATANABE KAZUHIRO

(54) NEW 2-AMINO-3-PHENYLPROPIONIC ACID DERIVATIVE

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a new 2-amino-3-phenylpropionic acid derivative high in safety, having a hypoglycemic action and a blood lipid-reducing action, and useful for therapeutic medicines for diabetes, hyperlipidemia, etc.

CONSTITUTION: The derivative (salt) of formula I [R₁ is OH, a lower alkoxy, phenoxy, amino, etc.; R₂, R₃ are H, a lower alkyl, a five or six-membered aromatic heterogeneous ring group-substituted lower alkyl, etc.; R₄ is H, nitro, a lower alkoxy, etc., W is O, carbonyl; m is 0-2; A is a group of formula II (X is O, N, S; R₅, R₆ are H, a lower alkyl, phenyl, etc.), etc. g. (S)-2-t-butoxycarbonylamino-3-[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl) ethoxy]phenyl]propionic acid ethyl ester. The derivative (R₁ is OH; R₂-R₄ are H) is obtained e.g. by reacting a tyrosine derivative of formula III (T is H, OH; R₈ is an amino-protecting group; R₉ is a lower alkoxy) with an alkylating reagent, treating the obtained derivative of formula IV with an acid to release the



amino-protecting group R3, and subsequently hydrolyzing the product.

U 016011-9

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-325263

(43)公開日 平成8年(1996)12月10日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 413/12	2 0 7		C 07 D 413/12	2 0 7
	2 0 9			2 0 9
A 61 K 31/415			A 61 K 31/415	
31/42	ADN		31/42	ADN
31/425			31/425	

審査請求 未請求 請求項の数18 O L (全 33 頁) 最終頁に続く

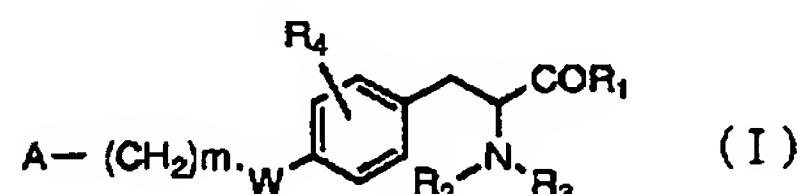
(21)出願番号	特願平7-133460	(71)出願人	000002118 住友金属工業株式会社 大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号
(22)出願日	平成7年(1995)5月31日	(72)発明者	武野 秀一 大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号 住友金属工業株式会社内
		(72)発明者	池本 知之 大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号 住友金属工業株式会社内
		(72)発明者	斎藤 熟 大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号 住友金属工業株式会社内
		(74)代理人	弁理士 青山 葵 (外2名) 最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体

(57)【要約】

【構成】式(I)

【化1】



で示される新規な2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体またはそれらの塩、それらを含有する医薬組成物、並びにそれらの製法（但し、式中、Aは含Nヘテロ環式基、Wは酸素またはカルボニル基、R₁は、水酸基またはエステル残基もしくは各種置換イミド基、R₂、R₃は水素、アルキル、アラルキル、アルカノイル、ベンゾイル、その他の基である）。

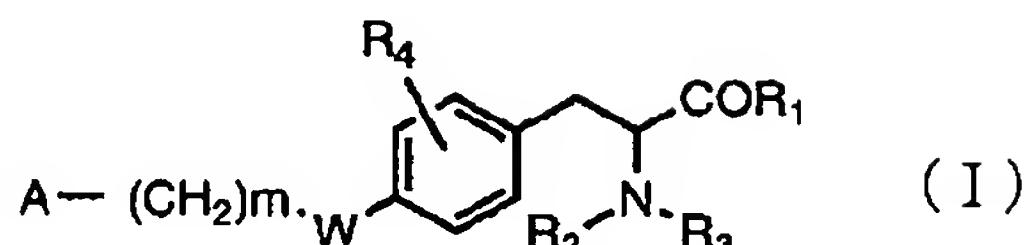
【効果】この化合物は、安全性が高く、優れた血糖低下作用剤ならびに血中脂質低下作用剤として有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

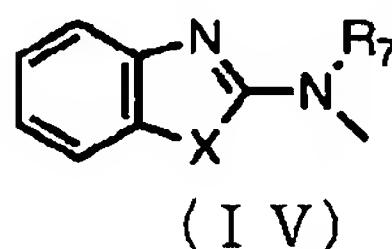
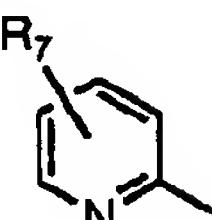
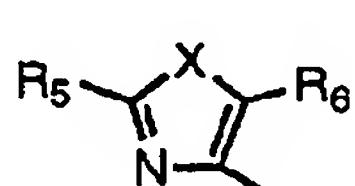
【化1】



[式中、R₁は水酸基、低級アルコキシ基、フェノキシ基またはフェニル低級アルコキシ基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルフォリノ基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、またはアミノ酸またはその低級アルキルエステルのアミノ基から水素1個を除いた残基を表す。R₂、R₃は互いに独立して水素、低級アル*

*キル基、アリール低級アルキル基、窒素、酸素および硫黄から選ばれる1または2個の原子が炭素とともに環を構成している5員または6員の芳香ヘテロ環式基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、二トロ基またはハロゲン原子で置換されたベンゾイル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニル基を表すかまたは、R₂とR₃とで一つのフタルイミド基、スクシニルイミド基を表す。R₄は表記ベンゼン環の2位または3位に置換した水素、二トロ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子または水酸基を表す。Wは酸素原子またはカルボニル基を表し、mは0、1または2を表し、Aは、式(II)、(III)または(IV)]

【化2】

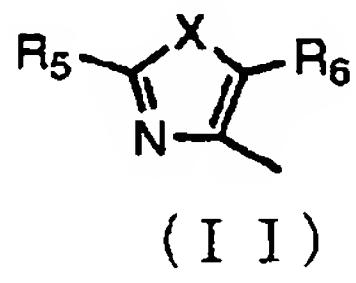


で示されるヘテロ環含有基である。ここでXは酸素、窒素または硫黄原子を表し、R₅、R₆は各々独立して水素、低級アルキル基、フェニル基、チエニル基またはフリル基を表し、R₇は水素または低級アルキル基を表す。]で示される新規2-アミノ-3-フェニルプロピオ酸誘導体、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項2】 mが2であり、Wが酸素原子である、請求項1記載の新規2-アミノ-3-フェニルプロピオ酸誘導体、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項3】 Aが式(II)

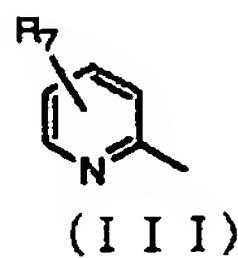
【化3】



[式中、Xは酸素、窒素または硫黄原子を表し、R₅、R₆は各々独立して水素、低級アルキル基、フェニル基、チエニル基またはフリル基を表す。]で示される基である、請求項2記載の新規2-アミノ-3-フェニルプロピオ酸誘導体、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項4】 Aが式(III)

【化4】



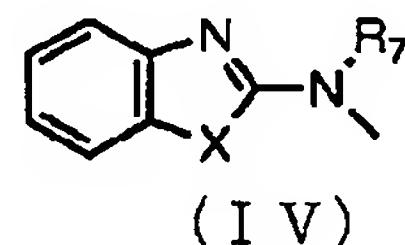
[式中、R₇は水素または低級アルキル基を表す。]で示される基である、請求項2記載の新規2-アミノ-3-フェニルプロピオ酸誘導体、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

30

示される基である、請求項2記載の新規2-アミノ-3-フェニルプロピオ酸誘導体、または医薬的に許容し得る塩。

【請求項5】 Aが式(IV)

【化5】



[式中、Xは、酸素、窒素または硫黄原子を表し、R₇は水素、または低級アルキル基を表す。]で示される基である、請求項2記載の新規2-アミノ-3-フェニルプロピオ酸誘導体、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項6】 Xが酸素原子、R₅がフェニル基、R₆がメチル基である、請求項3記載の新規2-アミノ-3-フェニルプロピオ酸誘導体またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

40 【請求項7】 R₁が水酸基であり、R₂、R₃が各々独立して水素、低級アルキル基、アリール低級アルキル基、窒素、酸素および硫黄から選ばれる1または2個の原子が炭素原子とともに環を構成している5員または6員の芳香ヘテロ環式基置換低級アルキル基であり、R₄が水素である、請求項6記載の新規2-アミノ-3-フェニルプロピオ酸誘導体またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項8】 R₁が低級アルコキシ基であり、R₂、R₃が各々独立して水素、低級アルキル基、アラルキル基

であり、R₄が水素である、請求項6記載の新規2-ア

50

3

ミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

4

ニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸; 2-ジ-n-ペンチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル}-プロピオン酸; 2-ジ-n-ヘキシリルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸; 2-ジ-n-ヘプチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸; 2-ジ-n-オクチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸; 10 2-ジ-n-オクチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸; 2-ジベンジルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸; 2-アミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 2-メチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 2-エチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 20 3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル}-2-n-プロピルアミノプロピオン酸エチルエ斯特尔; 3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル}-2-イソプロピルアミノプロピオン酸エチルエ斯特尔; 2-n-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエ斯特尔; 2-イソブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエ斯特尔; 30 30 ロピオン酸エチルエ斯特尔; 2-sec-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエ斯特尔; 3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル}-2-n-ペンチルアミノプロピオン酸エチルエ斯特尔; 3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル}-2-イソペンチルアミノプロピオン酸エチルエ斯特尔; 3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル}-2-ネオペンチルアミノプロピオン酸エチルエ斯特尔; 40 40 2-n-ヘキシリルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエ斯特尔; 2-n-オクチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエ斯特尔; 2-ジ-n-ヘキシリルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエ斯特尔; 2-ジ-n-ヘプチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエ斯特尔; 2-ベンジルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエ斯特尔; 2-ベンジルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル] フェニル} プロピオン酸エチルエ斯特尔; 2-ジメチルアミノ-3-{4-[2-

5

6

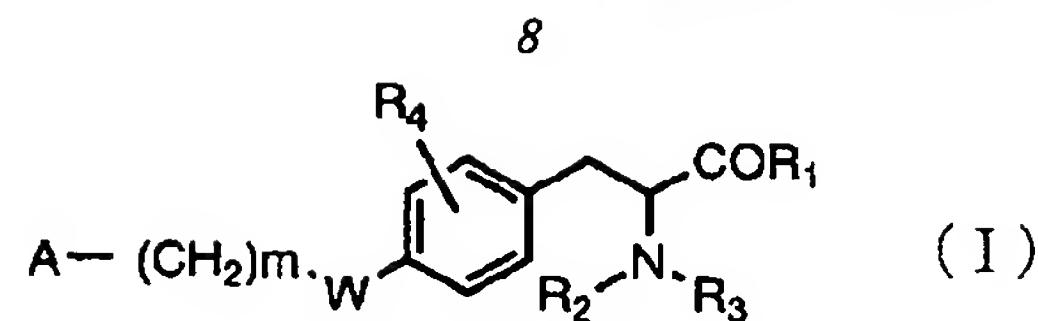
-ベンゾオキサソリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2 - ジエチルアミノプロピオン酸; 3 - {4 - [2 - (2 - ベンゾオキサソリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2 - メチルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3 - {4 - [2 - (2 - ベンゾオキサソリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2 - エチルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3 - {4 - [2 - (2 - ベンゾオキサソリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2 - n - プロピルアミノプロピオン酸エチルエス
 10 テル; 3 - {4 - [2 - (2 - ベンゾオキサソリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2 - イソプロピルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3 - {4 - [2 - (2 - ベンゾオキサソリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2 - n - ブチルアミノプロピオン酸エチルエス
 20 テル; 3 - {4 - [2 - (2 - ベンゾオキサソリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2 - イソブチルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3 - {4 - [2 - (2 - ベンゾオキサソリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2 - sec - ブチルアミノプロピオン酸エチルエス
 20 テル; 2 - ベンジルアミノ - 3 - {4 - [2 - (2 - ベンゾオキサソリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 3 - {4 - [2 - (2 - ベンゾオキサソリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2 - ジメチルアミノプロピオン酸エチルエス
 30 テル; 3 - {4 - [2 - (2 - ベンゾオキサソリルメチルアミノ) エトキシ] フェニル} - 2 - ジエチルアミノプロピオン酸エチルエステル; 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサソリル) エトキシ] フェニル} プロピ
 30 オン酸エチルエステル; 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - {4 - [2 - (5 - エチル - 2 - ピリジル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 3 - {4 - [2 - (5 - エチル - 2 - ピリジル) エトキシ] フェニル} - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチルアミノ) プロピオン酸エチルエステル; 2 - アセチルアミノ - 3 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサソリル) エトキシ] フェニル} プロピ
 30 オン酸エチルエステル; 3 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサソリル) エトキシ] フェニル} - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチルアミノ) プロピ
 40 オン酸エチルエステル; 2 - (2 - クロルアセチルアミノ) - 3 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサソリル) エトキシ] フェニル} プロピ
 40 オン酸エチルエステル; 2 - (4 - クロロベンゾイル) アミノ - 3 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサソリル) エトキシ] フェニル} プロピ
 40 オン酸エチルエステル; 3 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサソリル) エトキシ] フェニル}; 3 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサソリル) エトキシ] フェニル}

7

-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} -2-(4-ニトロベンゾイル)アミノプロピオン酸エチルエステル；
 2-(4-フルオロベンゾイル)アミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル；
 2-ホルミルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル；3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-2-プロピオニルアミノプロピオン酸エチルエステル；2-ブタノイルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル；2-メタンスルホニルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル；2-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル；2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2-イソインドリル)-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル；2-t-ブトキカルボニルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸2,5-ジオキソ-1-ピロリジニルエステル；2-トリフルオロアセチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオンアミド；2,2,2-トリフルオロ-N-[2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-1-(ビロリジン-1-カルボニル)-エチル]アセタミド；N-エチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-2-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)プロピオンアミド；N,N-ジエチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-2-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)プロピオンアミド；2,2,2-トリフルオロ-N-[2-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-1-(モルホリン-4-カルボニル)エチル]アセタミド；[3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-2-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)プロピオニルアミノ]酢酸エチルエステルからなる群から選ばれる、請求項1記載の新規2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項10】 一般式(I)

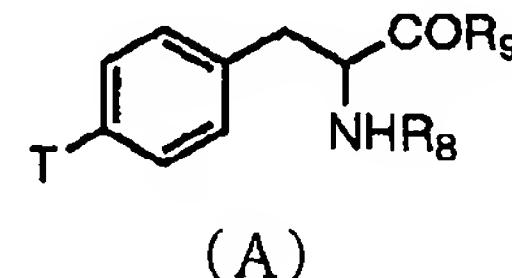
【化6】



で表される2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体またはそれらの医薬的に許容し得る塩の製法であって、下記ルートのいずれかよりなり、さらに必要に応じて各ルートの生成化合物を常法によりそれらの医薬的に許容し得る塩に変える方法；

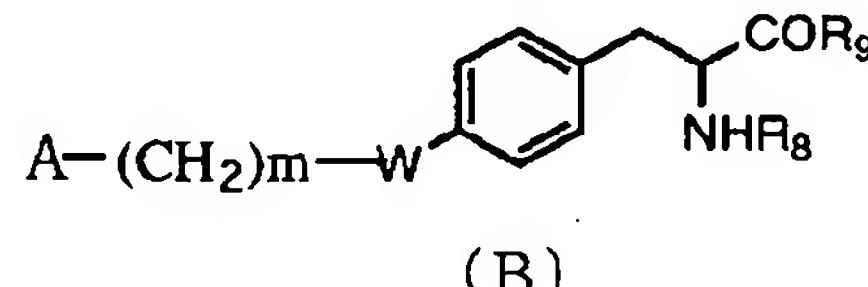
10 (ルート1) 一般式(A)

【化7】



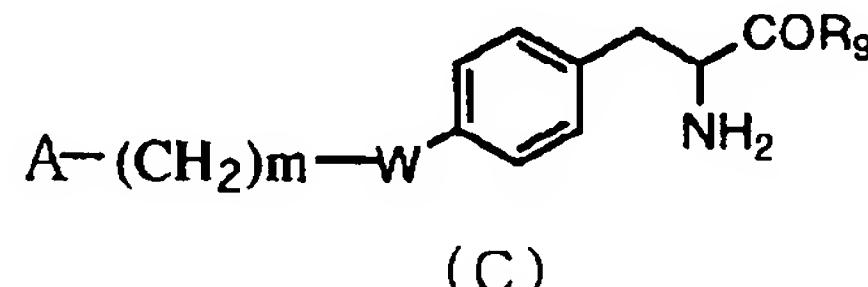
で表されるチロシン誘導体を、式A-(CH₂)_mRで示されるA-(CH₂)_m基導入アルキル化試薬、または式A-(CH₂)_mCOQで示されるA-(CH₂)_mCO基導入アルカノイル化試薬と反応させて、一般式(B)

【化8】



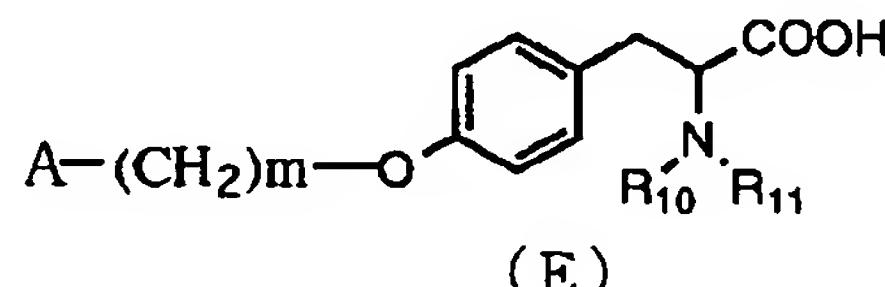
で表される3-(4-アルコキシフェニル)プロピオン酸誘導体とし、この化合物(B)を酸処理してアミノ基の保護基R₈を脱離して、一般式(C)

【化9】



で表される化合物とするか、(ルート2)上記ルート1で得られる化合物(C)においてWが酸素原子である場合は、この化合物(C)をさらに直接加水分解するか、またはいったん基R₁₀および/または基R₁₁の反応性誘導体と反応させてアミノ基にR₁₀および/またはR₁₁を導入した後、加水分解して、一般式(E)

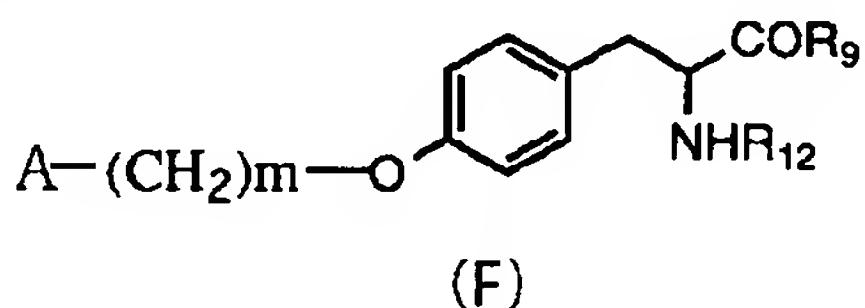
【化10】



で表される遊離のカルボン酸化合物とするか、(ルート3)上記ルート1で得られる化合物(C)においてWが

酸素原子である場合は、この化合物 (C) をさらに基R₁₂に対応する酸の反応性誘導体と反応させてアミノ基にR₁₂を導入して、一般式 (F)

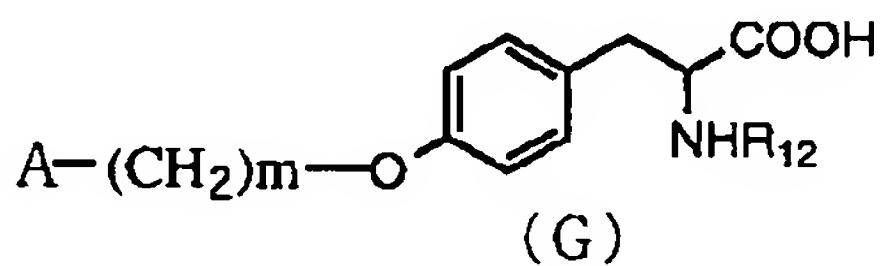
【化1 1】



(F)

で表されるN-置換化合物とし、要すればさらにこの化合物を加水分解して、一般式 (G)

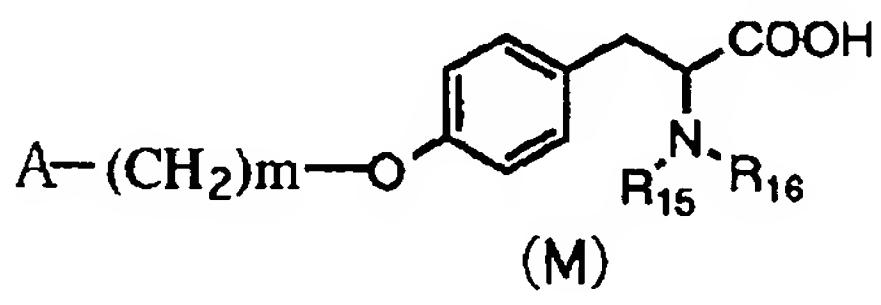
【化1 2】



(G)

で表される遊離のカルボン酸化合物とするか、(ルート4) 上記ルート1で得られる化合物 (C)においてWが酸素原子である場合は、この化合物 (C) をさらにフタル酸またはコハク酸の反応性誘導体と反応させて、一般式 (M)

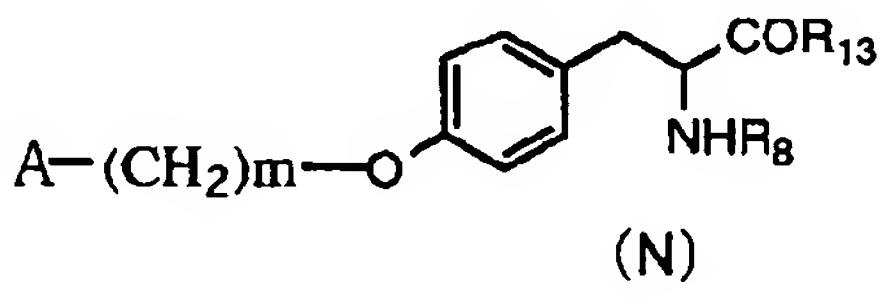
【化1 3】



(M)

で示されるN-ジ置換化合物とするか、(ルート5) 上記ルート1の中間化合物 (B)においてWが酸素原子である場合は、この化合物 (B) を加水分解して対応する遊離カルボン酸とし、これを基R₁₃を含むアミン成分と反応させて、一般式 (N)

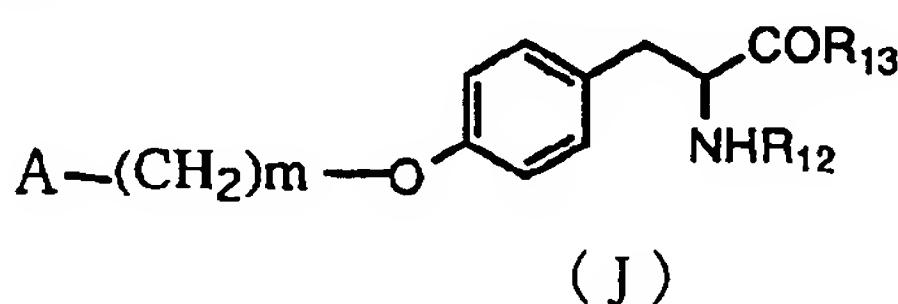
【化1 4】



(N)

で表されるアミド化合物とし、これを酸処理してアミノ基の保護基R₈を脱離した後、基R₁₂に対応する酸の反応性誘導体と反応させてアミノ基にR₁₂を導入して、一般式 (J)

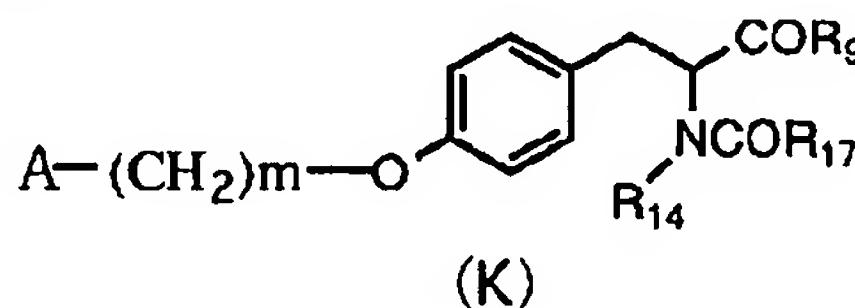
【化1 5】



(J)

で表されるN-置換アミド化合物とするか、(ルート6) 上記ルート3の中間で得られる化合物 (F)において、Wが酸素原子であり、N-置換基R₁₂がハロゲン化低級アルカノイル基である場合、低級アルキル化剤と反応させて、一般式 (K)

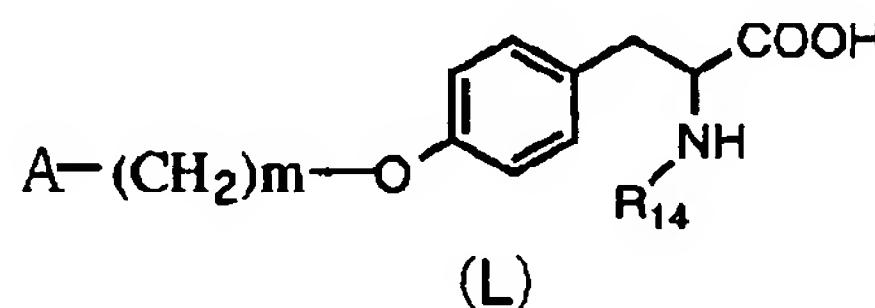
【化1 6】



(K)

で表されるN-ジ置換化合物とし、次いで加水分解して、一般式 (L)

【化1 7】



(L)

- 20 で表される2-低級アルキルアミノプロピオン酸誘導体とする。[式中、R₁は水酸基、低級アルコキシ基、フェノキシ基またはフェニル低級アルコキシ基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、ピロリジノ基、ビペリジノ基、モルフォリノ基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、またはアミノ酸またはその低級アルキルエステルのアミノ基から水素1個を除いた残基を表す。R₂、R₃は互いに独立して水素、低級アルキル基、アリール低級アルキル基、窒素、30 酸素および硫黄から選ばれる1または2個の原子が炭素とともに環を構成している5員または6員の芳香ヘテロ環式基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、ニトロ基またはハロゲン原子で置換されたベンゾイル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニル基を表すかまたは、R₂とR₃とで一つのフタルイミド基、スクシニルイミド基を表す。R₄は表記ベンゼン環の2位または3位に置換した水素、40 ニトロ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基を表し、Tは水素原子または水酸基、Wは酸素原子またはカルボニル基を表し、mは0、1または2を表し、Aは、式 (II)、(III) または (IV)

【化1 8】

United States Patent [19]

Meguro et al.

[11] Patent Number: 4,687,777

[45] Date of Patent: Aug. 18, 1987

[54] THIAZOLIDINEDIONE DERIVATIVES,
USEFUL AS ANTIDIABETIC AGENTS

[75] Inventors: Kanji Meguro, Nishinomiya; Takeshi Fujita, Takarazuka, both of Japan

[73] Assignee: Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan

[21] Appl. No.: 820,390

[22] Filed: Jan. 17, 1986

[30] Foreign Application Priority Data

Jan. 19, 1985 [JP] Japan 60-8085

[51] Int. Cl.⁴ A61K 31/44; C07D 417/04

[52] U.S. Cl. 514/342; 546/280

[58] Field of Search 546/280; 514/342

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,287,200 9/1981 Kawamatsu et al. 424/270

OTHER PUBLICATIONS

March, J., Adv. Org. Chem., 2nd ed., pp. 806-807.

Sohda et al., Chem. Pharm. Bull. 30(10) 3563-3573, 3580-3600 (1982).

Fujita et al., Diabetes, vol. 32, 804-810 (1983).

Sohda et al., Chem. Pharm. Bull., 32(6) 2267-2278 (1984).

Primary Examiner—Henry R. Jiles

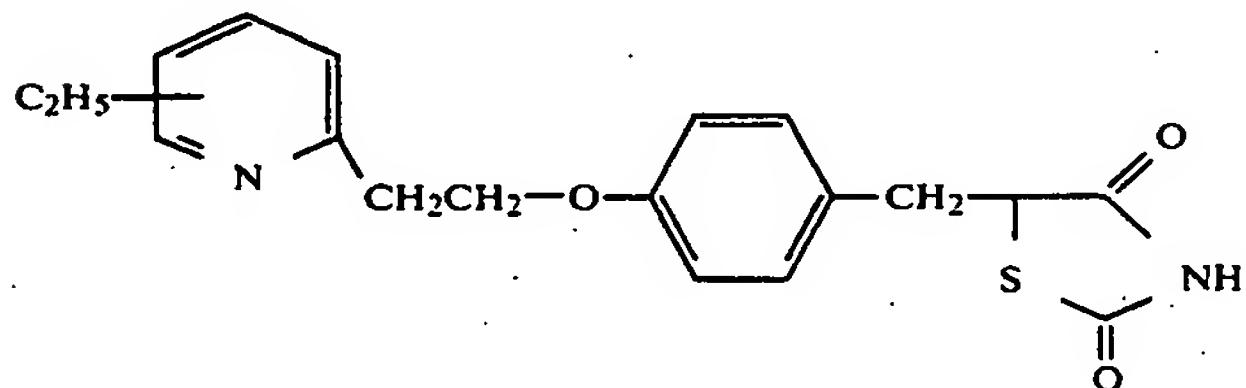
Assistant Examiner—J. Richter

Attorney, Agent, or Firm—Wenderoth, Lind & Ponack

[57]

ABSTRACT

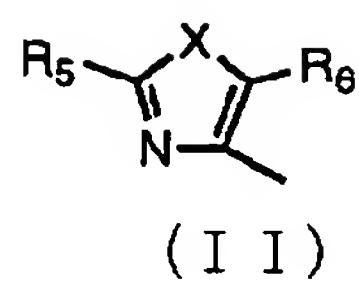
Thiazolidinedione derivatives of the formula:



and pharmacologically acceptable salts thereof are novel compounds, which exhibit in mammals blood sugar- and lipid-lowering activity, and are of value as a therapeutic agent for treatment of diabetes and hyperlipidemia.

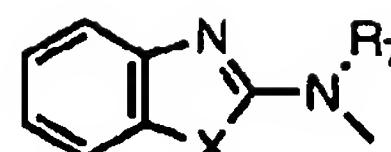
5 Claims, No Drawings

11



(III)

12

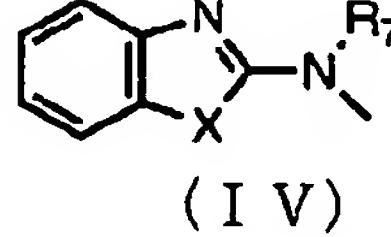
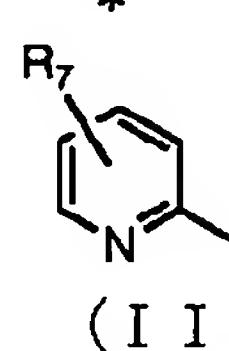
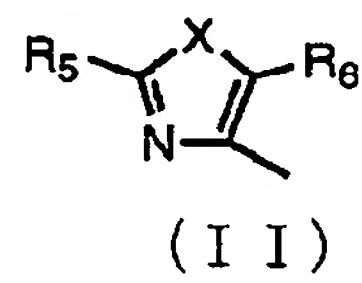
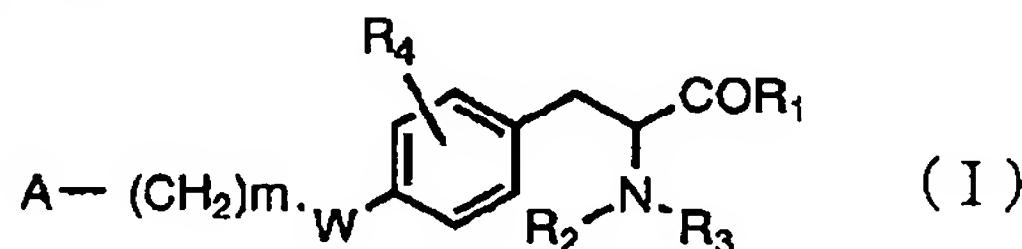


で示されるヘテロ環含有基である。ここでXは酸素、窒素または硫黄原子を表し、R₅、R₆は各々独立して水素、低級アルキル基、フェニル基、チエニル基またはフリル基を表し、R₇は水素または低級アルキル基を表す。R₈は、アミノ基の保護基、R₉は低級アルコキシ基、Qはカルボキシ基における反応性基であることを表し、R₁₀、R₁₁は双方共またはいずれか一方が低級アルキル基、アリール低級アルキル基、または窒素、酸素および硫黄から選ばれる1または2個の原子を炭素とともに環構成要素として含む芳香ヘテロ環式基置換低級アルキル基を表し、他方が水素であり、R₁₂は低級アルカノイル基、ベンゾイル基、ニトロ基、ハロゲン原子で置換されたベンゾイル基、ハロゲン化低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニル基、R₁₃はアミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルフォリノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、アミノ酸またはアミノ酸エステルのアミノ基から水素原子1個を除いた残基、R₁₅、R₁₆はフタルイミド基またはスクシニルイミド基を表し、R₁₇は、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を表し、Rは水酸基または求核反応時の脱離基を表す。】

【請求項11】 一般式(I)

30

【化19】



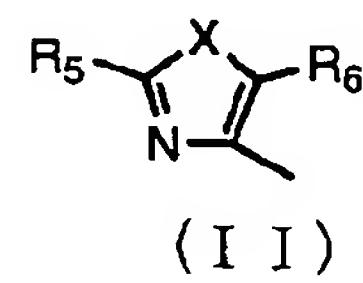
で示されるヘテロ環含有基である。ここでXは酸素、窒素または硫黄原子を表し、R₅、R₆は各々独立して水素、低級アルキル基、フェニル基、チエニル基またはフリル基を表し、R₇は水素または低級アルキル基を表す。】で示される2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体またはそれらの医薬的に許容し得る塩の有効量を含有して成る、糖尿病および/または高脂血予防、治療用医薬組成物。

【請求項12】 mが2であり、Wが酸素原子である、

請求項11記載の医薬組成物。

【請求項13】 Aが式(II)

【化21】

【式中、Xは酸素、窒素または硫黄原子を表し、R₅、

* [式中、R₁は水酸基、低級アルコキシ基、フェノキシ基またはフェニル低級アルコキシ基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルフォリノ基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、またはアミノ酸またはその低級アルキルエステルのアミノ基から水素1個を除いた残基を表す。R₂、R₃は互いに独立して水素、低級アルキル基、アリール低級アルキル基、窒素、酸素および硫黄から選ばれる1または2個の原子が炭素とともに環を構成している5員または6員の芳香ヘテロ環式基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、ニトロ基またはハロゲン原子で置換されたベンゾイル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニル基を表すかまたは、R₂とR₃とで一つのフタルイミド基、スクシニルイミド基を表す。R₄は表記ベンゼン環の2位または3位に置換した水素、ニトロ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基を表す。Wは酸素原子またはカルボニル基を表し、mは0、1または2を表し、Aは、式(II)、(III)または(IV)]

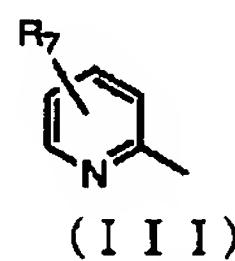
【化20】

30

R_6 は各々独立して水素、低級アルキル基、フェニル基、チエニル基またはフリル基を表す。] で示される基である、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項14】 Aが式(III)

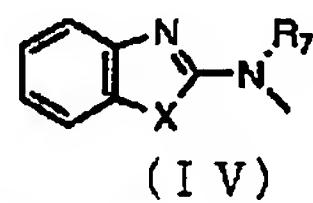
【化22】



[式中、 R_7 は水素または低級アルキル基を表す。] で示される基である、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項15】 Aが式(IV)

【化23】



[式中、Xは、酸素、窒素または硫黄原子を表し、 R_7 は水素、または低級アルキル基を表す。] で示される基である、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項16】 Xが酸素原子、 R_5 がフェニル基、 R_6 がメチル基である、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項17】 R_1 が水酸基であり、 R_2 、 R_3 が各々独立して水素、低級アルキル基、アリール低級アルキル基、窒素、酸素および硫黄から選ばれる1または2個の原子が炭素原子とともに環を構成している5員または6員の芳香ヘテロ環式基置換低級アルキル基であり、 R_4 が水素である、請求項11記載の医薬組成物。

【請求項18】 R_1 が低級アルコキシ基であり、 R_2 、 R_3 が各々独立して水素、低級アルキル基、アラルキル基であり、 R_4 が水素である、請求項11記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体に関するものであり、詳しくは血糖低下作用および血中脂質低下作用を有し、糖尿病および高脂血症等の治療薬として有用な新規2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体に関する。

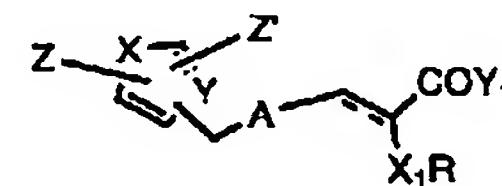
【0002】

【従来の技術】 インスリン非依存型糖尿病(I型糖尿病)の治療には、一般に食事療法、運動療法に加えてインスリンや経口血糖降下剤(スルホニルウレア剤、ビグアニド剤)が投与される。しかし、スルホニルウレア剤の投与は、その強力な血糖低下作用から重篤な低血糖を引き起こすことが知られている。また、スルホニルウレア剤は、長期にわたって使用した場合、その効果が次第に弱くなる二次無効という現象が見られることがある。さらにビグアニド剤は、乳酸アシドーシスを引き起こすことがあり、その投与にあたっては十分な注意が必要とされている。

【0003】 近年、インスリン非依存型糖尿病の原因の一つである末梢組織におけるインスリンの抵抗性、を改善することにより血糖を低下させる、新しい糖尿病治療薬が注目されている。このようなタイプの糖尿病治療薬の例として、特開昭61-85372号公報には[5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキザソリル)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオン]等が、また特開昭60-51189号公報には[(±)-5-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イルメトキシベンジル)-2,4-チアゾリジンジオン]等のチアゾリジンジオン誘導体が血糖降下作用を有する事が記載されている。

【0004】 一方、チアゾリジンジオンまたはその類縁官能基を持たない有効化合物の例として、WO91/19702には、次式

【化24】



(式中、Aはベンゼン環を含む2環式縮合環であり、X1はO、S、SOまたはSO2を表す) で表される血糖降下作用を示す化合物が開示されている。

【0005】 また、WO93/21166には、式
 $A_1 - X - (CH_2)_n - O - A_2 - A_3 - COR_2$

(式中、 A_1 は芳香性ヘテロ環、 A_2 は置換基を有するベンゼン環であり、 A_3 は $-(CH_2)_m - CHR_1-$ で、 R_1 はハロゲン原子あるいはpが0乃至2の式 $S(O)pA_4$ で示される基である) で表される血糖降下作用を有する化合物が開示されている。

【0006】 さらに、WO94/01420には、式
 $A_1 - X - (CH_2)_n - O - A_2 - A_3 - YR_2$

(式中、 A_1 、 A_2 は上記と同じであり、 A_3 は $-(CH_2)_m - CH(O R_1)-$ である) で表される血糖降下作用を有する化合物が開示されている。

【0007】 また、WO94/13650には、式
 $A_1 - X - (CH_2) - O - A_2 - CHR_1 - CR_2 R_3 R_4$

(式中、 A_1 、 A_2 は上記と同じであり、 R_1 、 R_2 は独立して水素を表すかまたは R_1 と R_2 が単結合を表す。 R_3 と R_4 は独立してニトリル基あるいは $-COR_5$ を表す) で表される血糖降下作用を有する化合物が開示されている。

【0008】 さらに、WO94/29302には、式
 $A_1 - X - (CH_2)_n - O - A_2 - (CH_2)_m - CHR_1(COR_2)$

(式中、 A_1 、 A_2 は上記と同じであり、 R_1 はNで結合した置換あるいは無置換の芳香族ヘテロ5員環を表す、但しこの環は適宜1~3の窒素原子を含む) で表される血糖降下作用を有する化合物が開示されている。これら50 の既知化合物は、特に末端カルボニルの α 位炭素に結合

している置換基のバリエーションを検討されたものであるが、満足し得る結果を得るに至っていない。

【0009】さらには、WO 94/29285には、式 $A_1 - X - (CH_2)_m - O - A_2 - (CH_2)_n - CHNR_1R_2(COR_3)$

(式中、 A_1 、 A_2 は上記と同じであり、 R_1 は水素またはアルキル基を表し、 R_2 がアリール基である)で表される化合物が血糖降下作用を有するとして開示されている。

【0010】しかし、これらの糖尿病治療薬は、肝心の作用が弱いか、副作用があるなどの理由で、医薬としての実用化には未だ満足出来るものではなく、これらの難点のない、有効化合物の開発が望まれている。

【0011】

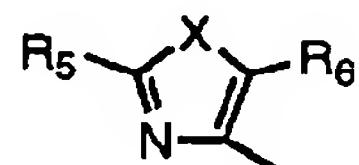
【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、糖尿病ならびに高脂血症の治療薬として有用な新規な化合物を提供すべく銳意検討した結果、血糖低下作用ならびに血中脂質低下作用が強力で、なおかつ生体への安全性が極めて高い、新規2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体を見い出し、本発明を完成するに至った。

【0012】

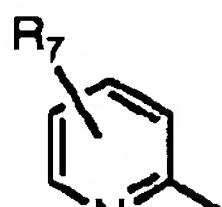
【課題を解決するための手段】本発明の化合物は、下記一般式(I)で示される新規2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体およびそれらの医薬的に許容し得る塩である。

一般式(I)

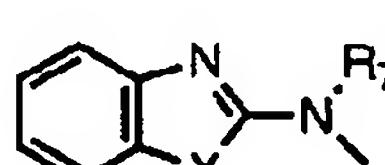
【化25】



(II)



(III)



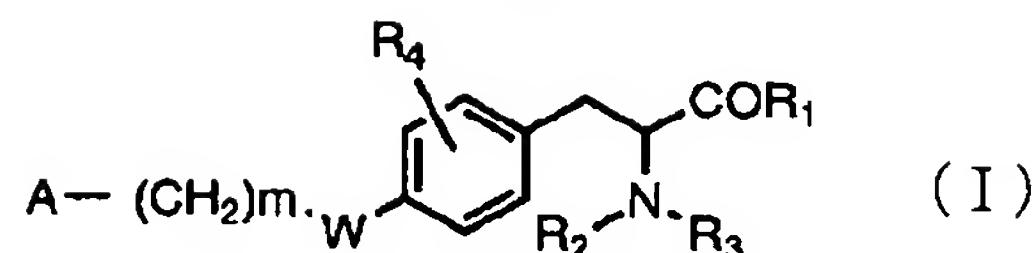
(IV)

で示されるヘテロ環含有基である。ここでXは酸素、窒素または硫黄原子を表し、 R_5 、 R_6 は各々独立して水素、低級アルキル基、フェニル基、チエニル基またはフリル基を表し、 R_7 は水素または低級アルキル基を表す。]

【0013】本明細書において、低級アルコキシ基とは、炭素数8以下の直鎖状または分枝したアルコキシ基を意味し、フェニル低級アルコキシ基、あるいは低級アルコキシカルボニル基とは、低級アルコキシ部分が上記と同一の意味を有するフェニルアルコキシ基、あるいはアルコキシカルボニル基を意味し、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニル基、または低級アルカンスルホニルアミノ基とは、炭化水素部分が炭素数8以下の直鎖状または分枝したアルカンであり、それらは3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよいことを意味し、例えばメタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、メタンスルホニルアミ

*

16



(I)

[式中、 R_1 は水酸基、低級アルコキシ基、フェノキシ基またはフェニル低級アルコキシ基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルフォリノ基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニルアミノ基、ベ

ンゼンスルホニルアミノ基、またはアミノ酸またはその低級アルキルエステルのアミノ基から水素1個を除いた残基を表す。 R_2 、 R_3 は互いに独立して水素、低級アルキル基、アリール低級アルキル基、窒素、酸素および硫黄から選ばれる1または2個の原子が炭素とともに環を構成している5員または6員の芳香ヘテロ環式基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、ニトロ基またはハロゲン原子で置換されたベンゾイル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカンスルホニル基を表すかまたは、 R_2 と R_3 とで一つのフタルイミド基、スクシニルイミド基を表す。 R_4 は表記ベンゼン環の2位または3位に置換した水素、ニトロ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子または水酸基を表す。Wは酸素原子またはカルボニル基を表し、mは0、1または2を表し、Aは、式(II)、(III)または(IV)

【化26】

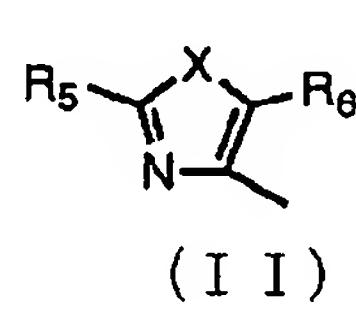
ノ、トリフルオロメタンスルホニルアミノなどを意味する。

【0014】また、アミノ酸またはその低級アルキルエステルのアミノ基から水素1個を除いた残基とは、各種アミノ酸、殊に生体を構成するアミノ酸またはそれらの低級アルキルエステルのアミノ基から水素1個を除いた残基を意味する。低級アルキル基またはアリール低級アルキル基とは、低級アルキル部分が炭素数8以下の直鎖状または分枝したアルキル基を意味し、アリール基とは、フェニル基または他のベンゼン環を有する縮合芳香環を意味し、窒素、酸素および硫黄から選ばれる1または2個の原子が炭素とともに環を構成している5員または6員の芳香ヘテロ環式基とは、例えばチエニル基、フリル基、キノリルメチル基などを意味する。また、低級アルカノイル基または3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルカノイル基とは、低級アルカノイル部分が炭素数8以下のアルカノイル基であることを

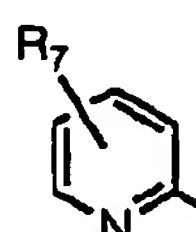
50

意味する。

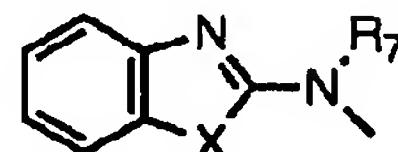
【0015】好ましい本発明の化合物群は、上記一般式(I)において、R₁は水酸基、炭素数1～3のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、フェノキシ基、アミノ基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、各炭素数1～4のジアルキルアミノ基、ピロリジノ基、ビペリジノ基、モルフォリノ基、炭素数1～2のアルカンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、アミノ酸またはアミノ酸の炭素数1～3のアルキルエステルのアミノ基から水素1個を除いた残基であり、R₂、R₃は互いに独立して水素、炭素数1～8のアルキル基、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、チエニルメチル基、チエニルエ*



(I I)



(I I I)



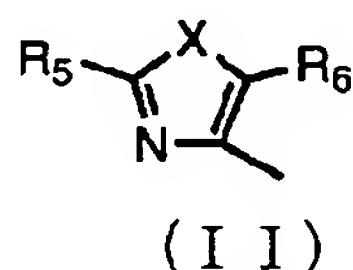
(I V)

で表されるヘテロ環含有基であり、ここでXは上記と同一の意味を有し、R₅、R₆は各々独立して水素、炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、チエニル基またはフリル基であり、R₇は水素、炭素数1～4のアルキル基である2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体、またはそれらの医薬的に許容し得る塩である。

【0016】これらの化合物の中でも好ましいのは、前記一般式(I)において、mが2であり、wが酸素である2-アミノ-3-(4-エトキシフェニル)プロピオン酸誘導体、またはそれらの医薬的に許容し得る塩である。

【0017】また、さらに好ましいのは、前記一般式(I)において、Aが式(II)

【化28】

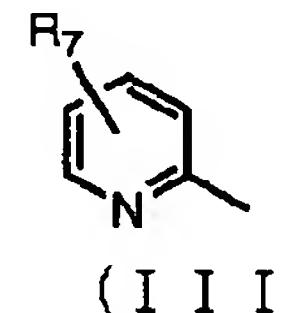


(I I)

[式中、Xは上記と同一の意味を有し、R₅、R₆は各々独立して水素、低級アルキル基、フェニル基、チエニル基またはフリル基を表す。]で示される基である2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体、またはそれらの医薬的に許容し得る塩である。そのうち、特に好ましい群は、Xが酸素原子、R₅がフェニル基、R₆がメチル基である化合物群であり、さらに、最も好ましいのは、R₁が水酸基またはエトキシ基で代表される低級アルキル基であり、R₂、R₃が各々独立して水素、アルキル部分の炭素数5以下の低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基であり、R₄が水素である化合物群である。

【0018】また、他の好ましい群は、前記一般式

20 (I)において、Aが式(III)
【化29】

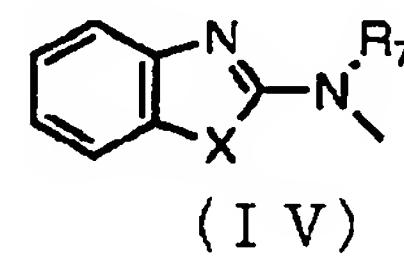


(I I I)

30 [式中、R₇は水素、低級アルキル基、殊に、炭素数1～4のアルキル基を表す。]で示される基である、2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体またはそれらの医薬的に許容し得る塩である。

【0019】さらに、他の好ましい群は、前記一般式(I)において、Aが式(IV)

【化30】



(I V)

40 [式中、Xは上記と同一の意味を有し、R₇は水素、低級アルキル基、殊に、炭素数1～4のアルキル基を表す。]で示される基である、2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体またはそれらの医薬的に許容し得る塩である。

【0020】ここで、炭素数1～3のアルコキシ基とは、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、ノルマルプロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基などであり、好ましくはエトキシ基である。炭素数1～4のアルキルアミノ基またはジ炭素数アルキルアミノ基とは、具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、ノルマルプロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ノルマルブチルアミノ

基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基などであり、あるには、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジノルマルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジノルマルブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ-sec-ブチルアミノ基、ジ-tert-ブチルアミノ基、好ましくはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基などである。

【0021】アミノ酸またはその炭素数アルキルエステルのアミノ基から水素原子1個を除いた残基とは、具体的にはグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、システイン、プロリン、グルタミン酸、ヒスチジン、リジン、オルニチン、アルギニン、フェニルアラニン、チロシンなどを示し、好ましくはグリシン、アラニンなどであるか、またはそれらの炭素数1~3のアルキルエステルであり、好ましくはメチルエステル、エチルエステルである。炭素数1~8のアルキル基とは、具体的にはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、ノルマルブチル基、ノルマルベンチル基、ノルマルヘキシル基、ノルマルヘプチル基、ノルマルオクチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、イソペンチル基などを示し、好ましくはメチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、ノルマルブチル基、ノルマルベンチル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基である。

【0022】アリール低級アルキル基とは、具体的にはベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、また、窒素、硫黄または酸素から選ばれる1または2個の原子を炭素とともに環構成要素として含むヘテロ環式基とは、具体的にはチエニルメチル基、チエニルエチル基、フリルメチル基、フリルエチル基、キノニルメチル基等を示し、好ましくはベンジル基である。炭素数1~6のアルカノイル基とは、具体的にはホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基、イソプロパノイル基、イソブタノイル基などであり、好ましくはホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基である。ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素であり、好ましくはフッ素、塩素である。ハロゲン化低級アルカノイル基としては、例えば、クロロアセチル基、トリフルオロアセチル基などが好適である。炭素数1~4のアルコキシカルボニル基とは、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、ノルマルブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基などであり、好ましくはtert-ブトキシカルボニル基である。

【0023】本発明の化合物群中、特に優れた代表化合物を例示すれば、下記のとおりである：2-アミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-メ

チルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-エチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}-2-n-ブチルアミノプロピオン酸；3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}-2-イソブチルアミノプロピオン酸；2-n-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-イソブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-sec-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-イソブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-イソブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}-2-n-ペンチルアミノプロピオン酸；3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}-2-イソブチルアミノプロピオン酸；

【0024】3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}-2-ネオペンチルアミノプロピオン酸；2-n-ヘキシルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-n-ヘプチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-n-オクチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ペンジルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジメチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジエチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジイソブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジ-n-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジ-n-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジイソブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；

30 2-ペンジルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジメチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジエチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジ-n-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジイソブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジ-n-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジイソブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジ-n-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジイソブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；

40 【0025】2-ジ-sec-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジ-n-ペンチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジイソブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジ-n-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジイソブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；

50 【0026】2-ジ-sec-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジ-n-ペンチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジイソブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジ-n-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；2-ジイソブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸；

21

-n-ヘキシリアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸; 2-ジ-n-ヘプチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸; 2-ジ-n-オクチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸; 2-ジベンジルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸; 2-アミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル; 2-メチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル; 2-エチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル; 3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]-2-n-プロピルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)フェニル]-2-イソプロピルアミノプロピオン酸エチルエステル;

【0026】2-n-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル]フェニル}プロピオン酸エチルエステル；2-イソブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル]フェニル}プロピオン酸エチルエステル；2-sec-ブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル]フェニル}プロピオン酸エチルエステル；3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル]フェニル}-2-n-ペンチルアミノプロピオン酸エチルエステル；3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル]フェニル}-2-イソペンチルアミノプロピオン酸エチルエステル；3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル]フェニル}-2-ネオペンチルアミノプロピオン酸エチルエステル；2-n-ヘキシルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル]フェニル}プロピオン酸エチルエステル；2-n-ヘプチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル]フェニル}プロピオン酸エチルエステル；2-n-オクチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル]フェニル}プロピオン酸エチルエステル；2-ベンジルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル]フェニル}プロピオン酸エチルエステル；2-ジメチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステル；

22

アミノ)エトキシ]フェニル} - 2-ジエチルアミノプロピオン酸;

【0029】3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 2-メチルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 2-エチルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 2-n-プロピルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 2-イソプロピルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 2-n-ブチルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 2-イソブチルアミノプロピオン酸エチルエステル; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 2-sec-ブチルアミノプロピオン酸エチルエステル; 2-ベンジルアミノ-3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ)エトキシ]フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 2-ジメチルアミノプロピオン酸エチルエステル;

【0030】3- {4- [2- (2-ベンゾオキサゾリルメチルアミノ)エトキシ]フェニル} - 2-ジエチルアミノプロピオン酸エチルエステル; 2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3- {4- [2- (5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 3- {4- [2- (5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル} - 2- (2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ) プロピオン酸エチルエステル; 2-アセチルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} 2- (2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ) プロピオン酸エチルエステル; 2-ベンゾイルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 2- (2-クロロアセチルアミノ)-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} プロピオン酸エチルエステル;

【0031】2- (4-クロロベンゾイル)アミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキ

サゾリル)エトキシ]フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} - 2- (4-ニトロベンゾイル)アミノプロピオン酸エチルエステル; 2- (4-フルオロベンゾイル)アミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 2-ホルミルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} - 2-プロピオニルアミノプロピオン酸エチルエステル; 2-ブタノイルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 2-メタンスルホニルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 2-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} プロピオン酸エチルエステル;

【0032】2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドリル) - 3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} プロピオン酸エチルエステル; 2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} プロピオン酸 2, 5-ジオキソ-1-ピロリジニルエステル; 2-トリフルオロアセチルアミノ-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} プロピオンアミド; 2, 2, 2-トリフルオロ-N- [2- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} - 1- (ピロリジン-1-カルボニル) - エチル] アセタミド; N-エチル-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} - 2- (2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ) プロピオンアミド; N, N-ジエチル-3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} - 2- (2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ) プロピオンアミド; 2, 2, 2-トリフルオロ-N- [2- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} - 1- (モルホリン-4-カルボニル) エチル] アセタミド; [3- {4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル} - 2- (2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ) プロピオニルアミノ] 酢酸エチルエステル、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

50 【0033】医薬的に許容し得る塩とは、上記一般式

(I) で示される2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体と無毒性の塩を形成するものであればいかなるものであってもよい。例えば2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体の酸性官能基と塩を形成する例として、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン塩、ピコリン塩等の有機塩基塩、リジン塩、アルギニン塩等のアミノ酸塩がある。一方、2-アミノ-3-フェニルプロピオン酸誘導体の塩基性官能基と塩を形成する例として塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸の塩、酢酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩がある。しかし、上記のいずれの塩についてもこれらに限定されない。

【0034】一般式(I)で示される本発明の化合物は、強い血糖低下作用ならびに血中脂質低下作用を持ち、糖尿病および高脂血症の予防および治療薬として有用であるばかりでなく、動脈硬化の予防薬としての用途も期待できる。本発明の化合物またはそれらの医薬的に許容し得る塩類を有効成分として含有する医薬製剤は、常法により調製できる。例えば、通常それ自体が公知の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、增量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他の添加剤、具体的には水、植物油、エタノール、またはベンジルアルコールのようなアルコール、ポリエチレンリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、でんぶん等のような炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等を用いて適宜の錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、座剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態の経口または非経口投与用製剤とする事が出来る。投与量は、疾患の種類及び程度、投与する化合物ならびに投与経路、患者の年齢、性別、体重等により変わり得るが、経口投与の場合、通常、成人1日当たり、本発明の化合物(I)を0.1~1000mg特に1~100mgを投与するのが好ましい。

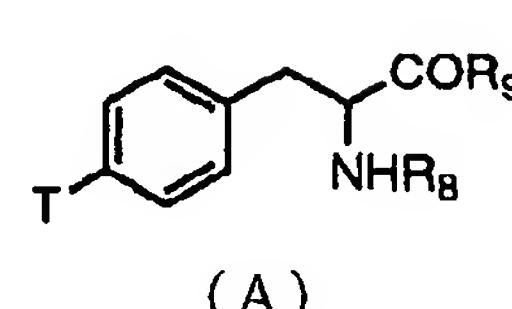
【0035】一般式(I)で示される本発明の化合物は、1個または2個以上の不斉炭素を有しており、1個の場合は、純粹な光学活性体、その任意の割合の混合物、あるいはラセミ体が存在し、また2個以上の場合には、光学的に純粹なジアステレオマー、そのラセミ体、あるいはそれらの組み合わせ、および比率が任意の混合物が存在するが、そのいずれも本発明の範囲に属するものである。

【0036】本発明の化合物は、例えば、下記各ルートの方法によって製造することが出来る。しかし、本発明化合物の製造方法は、これらに限定されるものでないこ

とはもちろんである。

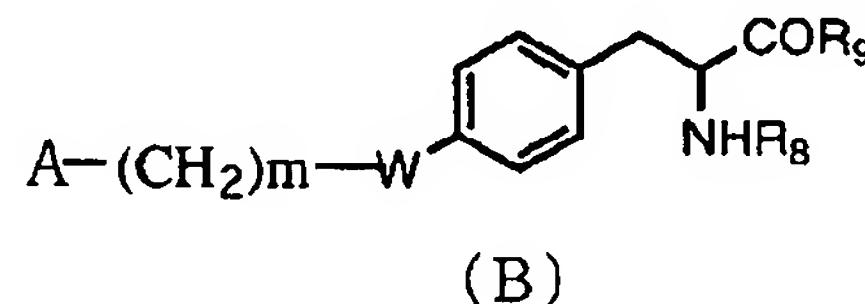
(ルート1) 一般式(A)

【化31】



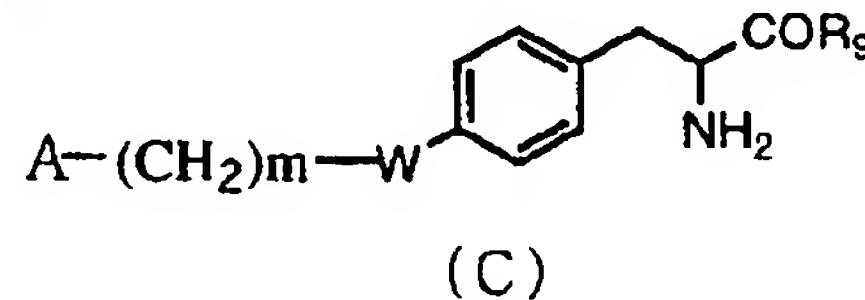
で表されるチロシン誘導体を、式A-(CH₂)_mRで示されるA-(CH₂)_m基導入アルキル化試薬、または式A-(CH₂)_mCOQで示されるA-(CH₂)_mCO基導入アルカノイル化試薬と反応させて、一般式(B)

【化32】



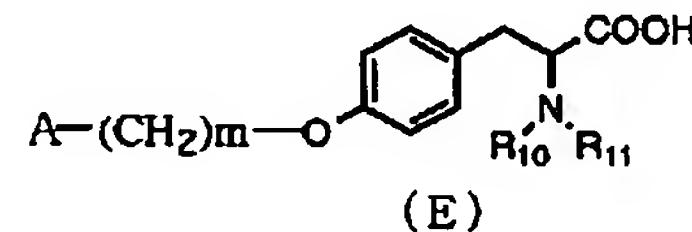
20 で表される3-(4-アルコキシフェニル)プロピオン酸誘導体とし、この化合物(B)を酸処理してアミノ基の保護基R₈を脱離して、一般式(C)

【化33】



で表される化合物とするか、
30 【0037】(ルート2) 上記ルート1で得られる化合物(C)においてWが酸素原子である場合は、この化合物(C)をさらに直接加水分解するか、またはいったん基R₁₀および/または基R₁₁の反応性誘導体と反応させてアミノ基にR₁₀および/またはR₁₁を導入した後、加水分解して、一般式(E)

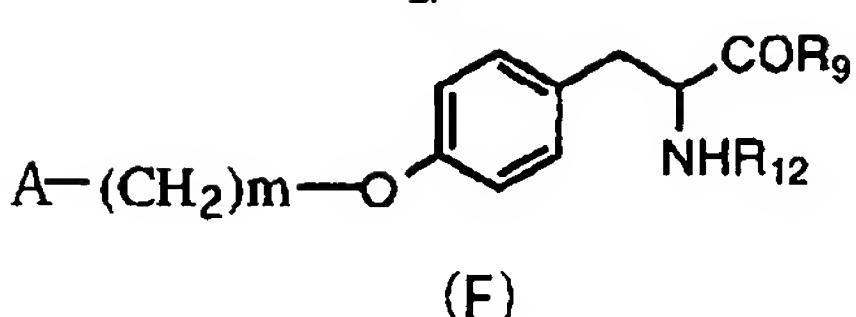
【化34】



40 で表される遊離のカルボン酸化合物とするか、
【0038】(ルート3) 上記ルート1で得られる化合物(C)においてWが酸素原子である場合は、この化合物(C)をさらに基R₁₂に対応する酸の反応性誘導体と反応させてアミノ基にR₁₂を導入して、一般式(F)

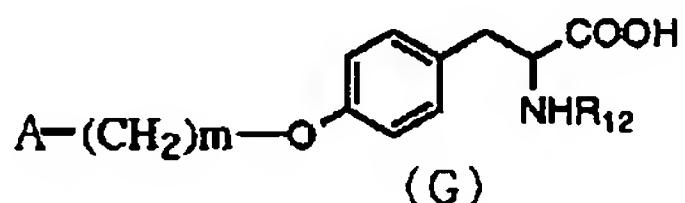
【化35】

27



で表されるN-置換化合物とし、要すればさらにこの化合物を加水分解して、一般式 (G)

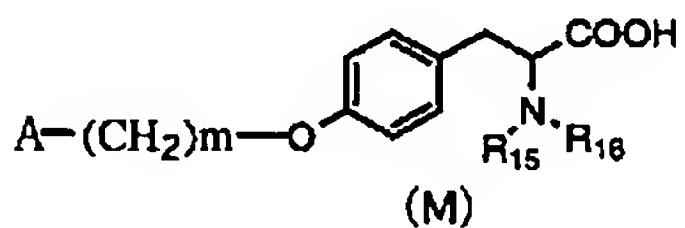
【化36】



で表される遊離のカルボン酸化合物とするか、

【0039】(ルート4) 上記ルート1で得られる化合物 (C)においてWが酸素原子である場合は、この化合物 (C)をさらにフタル酸またはコハク酸の反応性誘導体と反応させて、一般式 (M)

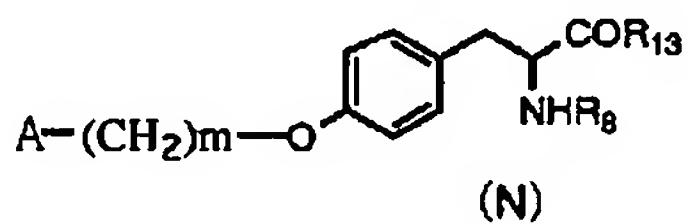
【化37】



で示されるN-ジ置換化合物とするか、

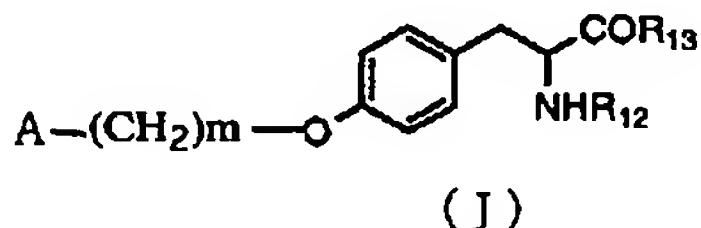
【0040】(ルート5) 上記ルート1の中間化合物 (B)においてWが酸素原子である場合は、この化合物 (B)を加水分解して対応する遊離カルボン酸とし、これを基R₁₃を含むアミン成分と反応させて、一般式 (N)

【化38】



で表されるアミド化合物とし、これを酸処理してアミノ基の保護基R₈を脱離した後、基R₁₂に対応する酸の反応性誘導体と反応させてアミノ基にR₁₂を導入して、一般式 (J)

【化39】



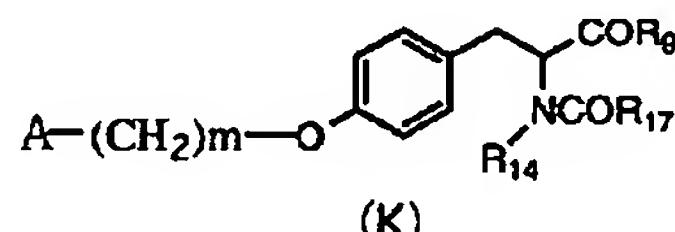
で表されるN-置換アミド化合物とするか、(ルート6)上記ルート3の中間で得られる化合物 (F)において、Wが酸素原子であり、N-置換基R₁₂がハロゲン化

(15)

28

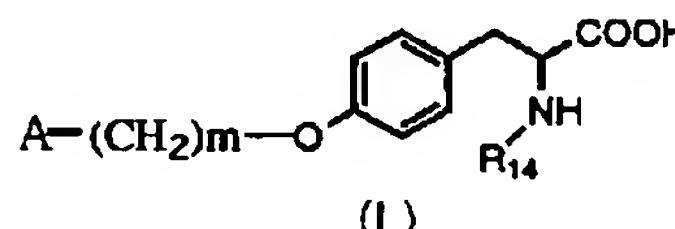
低級アルカノイル基、例えば、トリフルオロアセチルである場合、低級アルキル化剤を、例えばアルキルハライドと反応させて、一般式 (K)

【化40】



で表されるN-ジ置換化合物とし、次いで加水分解して、一般式 (L)

【化41】

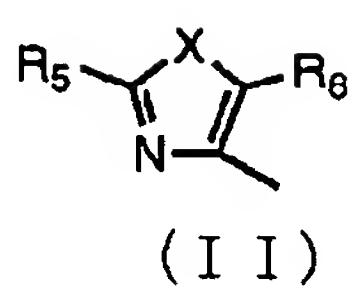


で表される2-低級アルキルアミノプロピオン酸誘導体とするか、さらに必要に応じて上記各ルートの生成化合物を常法によりそれらの医薬的に許容し得る塩に変える方法。

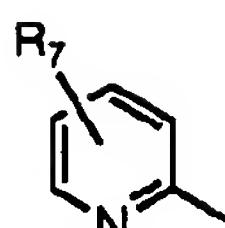
- 20 【0041】[式中、R₁は水酸基、低級アルコキシ基、フェノキシ基またはフェニル低級アルコキシ基、アミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルフォリノ基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてよい低級アルカンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、またはアミノ酸またはその低級アルキルエステルのアミノ基から水素1個を除いた残基を表す。R₂、R₃は互いに独立して水素、低級アルキル基、アリール低級アルキル基、窒素、酸素および硫黄から選ばれる1または2個の原子が30 炭素とともに環を構成している5員または6員の芳香ヘテロ環式基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、ニトロ基またはハロゲン原子で置換されたベンゾイル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてよい低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてよい低級アルカンスルホニル基を表すかまたは、R₂とR₃とで一つのフタルイミド基、スクシニルイミド基を表す。R₄は表記ベンゼン環の2位または3位に置換した水素、ニトロ基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基を表す。Tは水素原子または水酸基、Wは酸素原子またはカルボニル基を表し、mは0、1または2を表し、
- 40 【0042】Aは、式 (II)、(III) または (IV)

【化42】

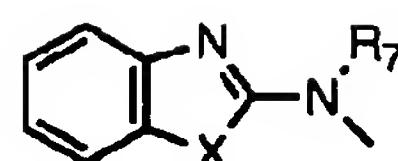
29



(I I)



(1 1 1)



(IV)

で示されるヘテロ環含有基である。ここでXは酸素、窒素または硫黄原子を表し、R₅、R₆は各々独立して水素、低級アルキル基、フェニル基、チエニル基またはフリル基を表し、R₇は水素または低級アルキル基を表す。R₈は、アミノ基の保護基、R₉は低級アルコキシ基、Tは水素原子または水酸基、Qはカルボキシ基における反応性基であることを表し、R₁₀、R₁₁は双方共またはいずれか一方が低級アルキル基、アリール低級アルキル基、または窒素、酸素および硫黄から選ばれる1または2個の原子を炭素とともに環構成要素として含む芳香ヘテロ環式基置換低級アルキル基を表し、他方が水素であり、R₁₂は低級アルカノイル基、ベンゾイル基、二トロ基、ハロゲン原子で置換されたベンゾイル基、ハロゲン化低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低

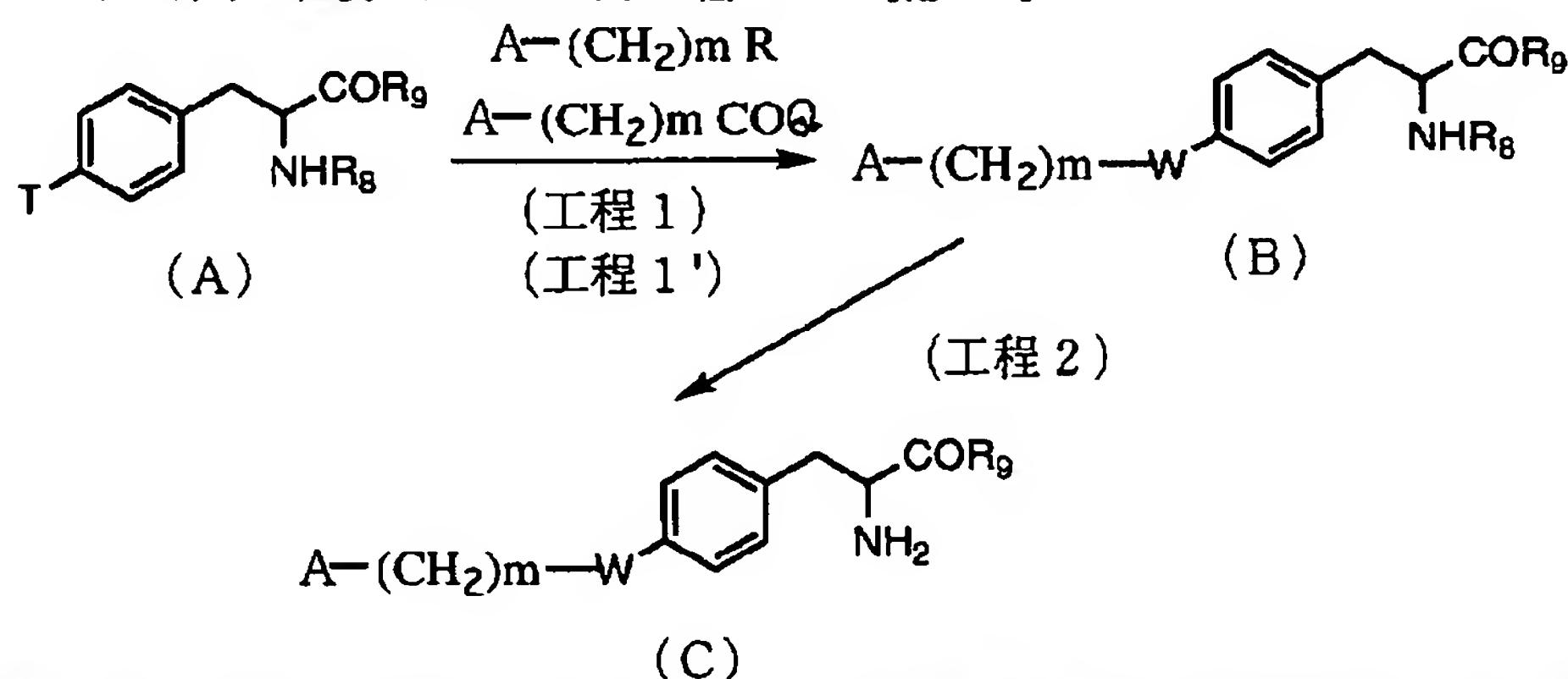
*級アルカンスルホニル基、 R_{13} はアミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルフォリノ基、低級アルカンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、アミノ酸またはアミノ酸エステルのアミノ基から水素原子1個を除いた残基、 R_{15} 、 R_{16} はフタルイミド基またはスクシニルイミド基を表し、 R_{17} は3個以下のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を表し、Rは水酸基または求核反応時の脱離基を表す。】

【0043】さらに上記各ルートを詳述すれば、下記のとおりである。

製造ルート 1

一般式（I）に含まれる化合物（B）、（C）の製造
 （Wが酸素原子である場合）

【化 4 3】



(工程 1) 化合物 (B) (式中、R₈はt-ブチルオキシカルボニル基等で表される一般的なアミノ保護基を表し、R₉は例えば炭素数1～3のアルコキシ基を表す。) は、容易に入手出来る一般式 (A)においてTが水酸基であるチロシン誘導体 (A) とA-(CH₂)_mRで示されるA-(CH₂)_m導入アルキル化試薬 (式中、Rは水酸基であるか、ハロゲン原子、p-トルエンスルオニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基等の求核反応の際の良い脱離基となる官能基を表す) とを、Rが水酸基の場合には、光延反応の条件 (オーガニック・リアクションズ、Organic Reactions、42巻、335頁) で、例えば、原料化合物の塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、エーテル、ジメチルホルムアミド、ジオキサン等の溶液に各々1～3当量のトリフェニルホスフィン、アソビスカルボン酸ジアルキル (ジメチル、ジエチル、ジイソプロピル) あるいはアソビスカルボン酸アミドおよびアルキル化試薬を-50℃～室温で加え、そのままの温度あるいは溶媒の沸点

相当温度において反応させる。またRが脱離性官能基の場合には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下に水、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン等を溶媒として-30℃～各溶媒の沸点相当温度で反応させて得ることが出来る。

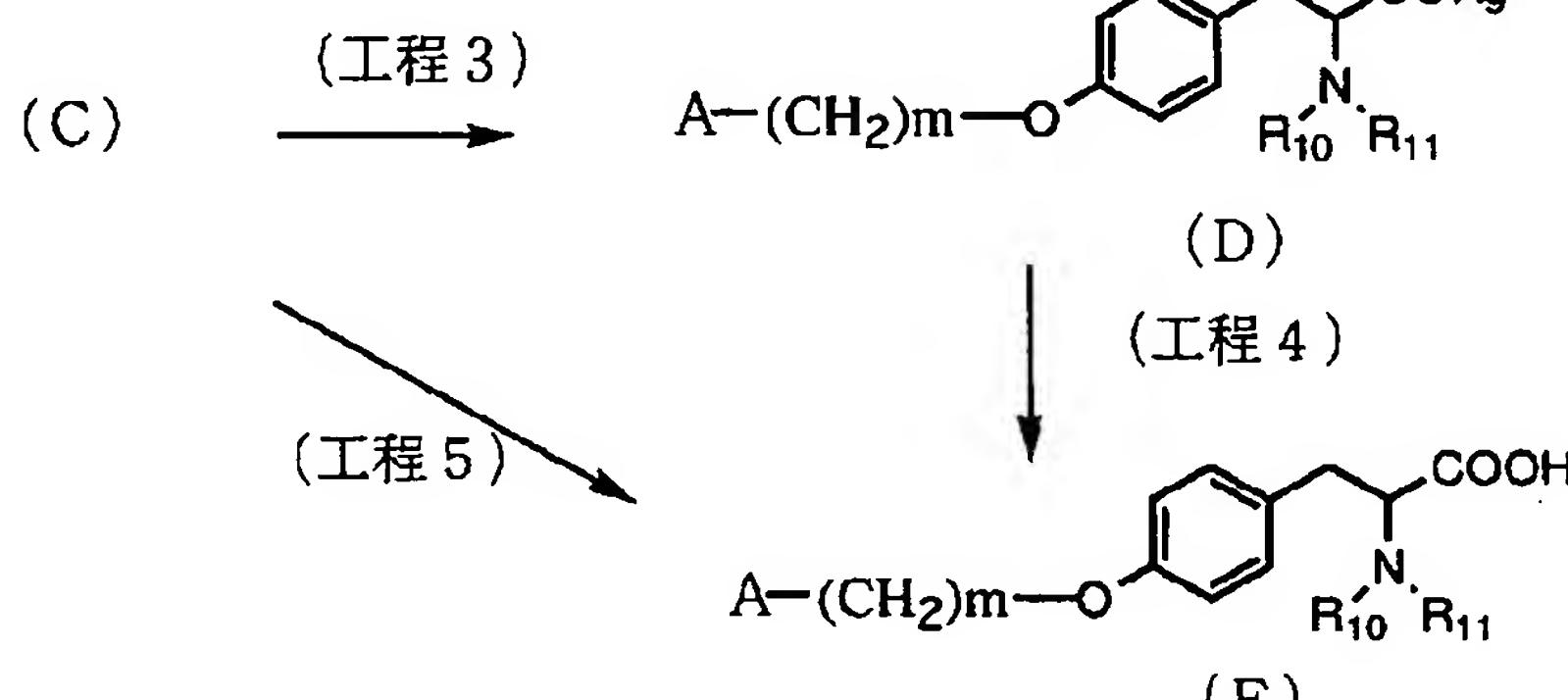
【0044】一般式(I)に含まれる化合物(B)、(C)の製造(Wがカルボニル基である場合)

40 (工程1') 容易に入手できる一般式(A)においてTが水素原子であるフェニルアラニン誘導体を、式A- $(CH_2)_mCOQ$ で示されるカルボン酸の反応性誘導体、例えば、酸ハライドと上記光延反応の条件で反応させて、一般式(B)で表される3-(4-アルカノイルフェニル)プロピオン酸誘導体とする。反応条件としては、例えば、反応溶媒として、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、二硫化炭素、四塩化炭素、ニトロベンゼン等を用い、塩化アルミニウム、塩化第一鉄、塩化第二鉄、四塩化チタン、三フッ化ホウ素、四塩化スズ、塩化亜鉛等のルイス酸またはフッ化水素硫酸、ポリリン酸

31

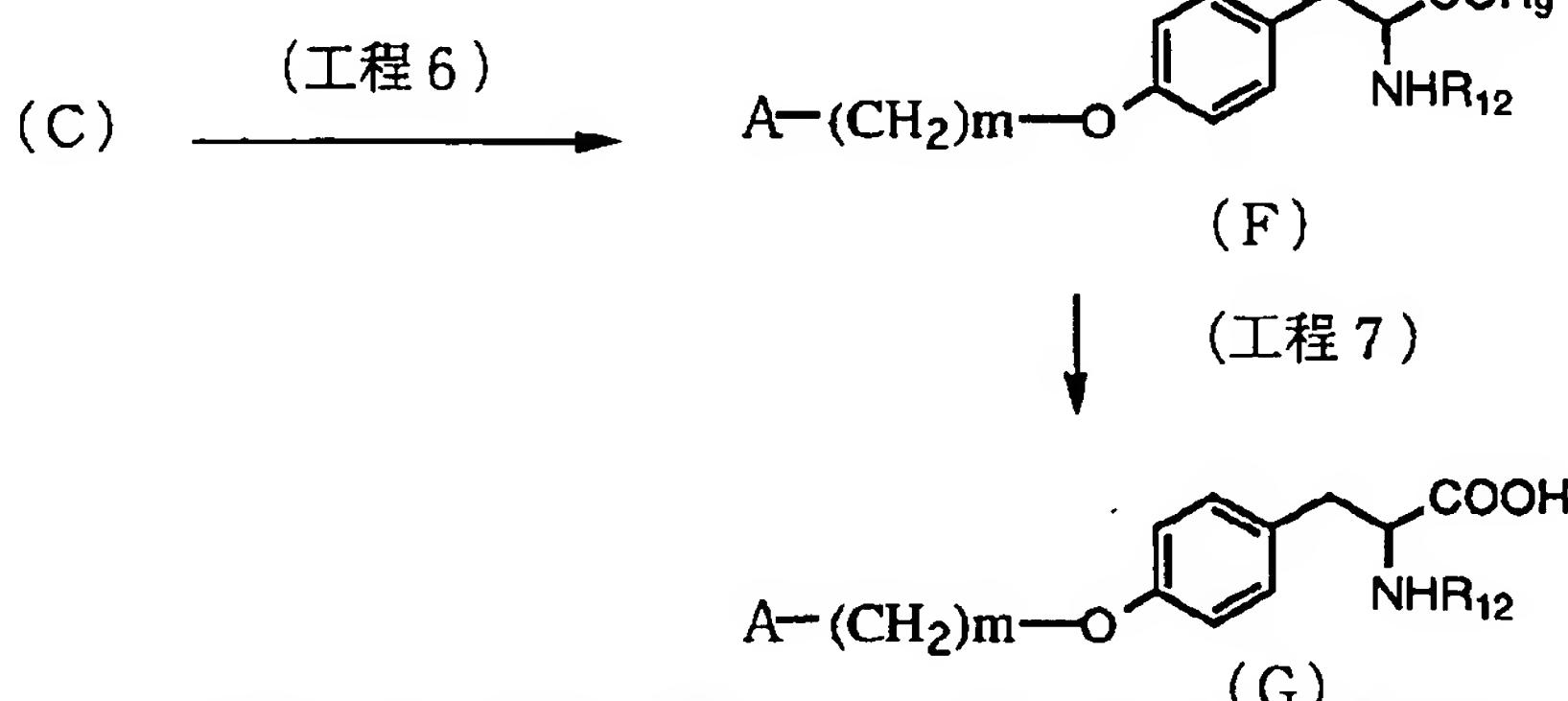
等の酸の存在下に-40℃から各溶媒の沸点相当温度において反応させて得ることができる。

【0045】(工程2) 化合物(C)またはその塩は、化合物(B)において、N保護基R₈がt-ブチルオキシカルボニルの場合は、適当な条件で酸処理、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル等を溶媒とするか、あるいは無溶媒で、塩化水素*



(工程3) 化合物(C)またはその塩をジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、エトキシエタノール等に加え、R₁₀またはR₁₁のハライド（例えばヨウ化物、臭化物、塩化物）を1~20当量加え、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの塩基の1~20当量存在下に、室温乃至加温条件下に反応させて得ることが出来る。

【0047】あるいは、化合物(C)またはその塩をジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、ジオキサン、アセトニトリル、エトキシエタノール等に加えこれに、R₁₀またはR₁₁に対応するアルデヒドを1~20当量添加し、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を触媒として、1~50気圧の水素気流下に接触還元をすることによっても化合物(D)を得ることが出来る。さらには、上記接触還元の代わりに水素化ホウ素ナ※

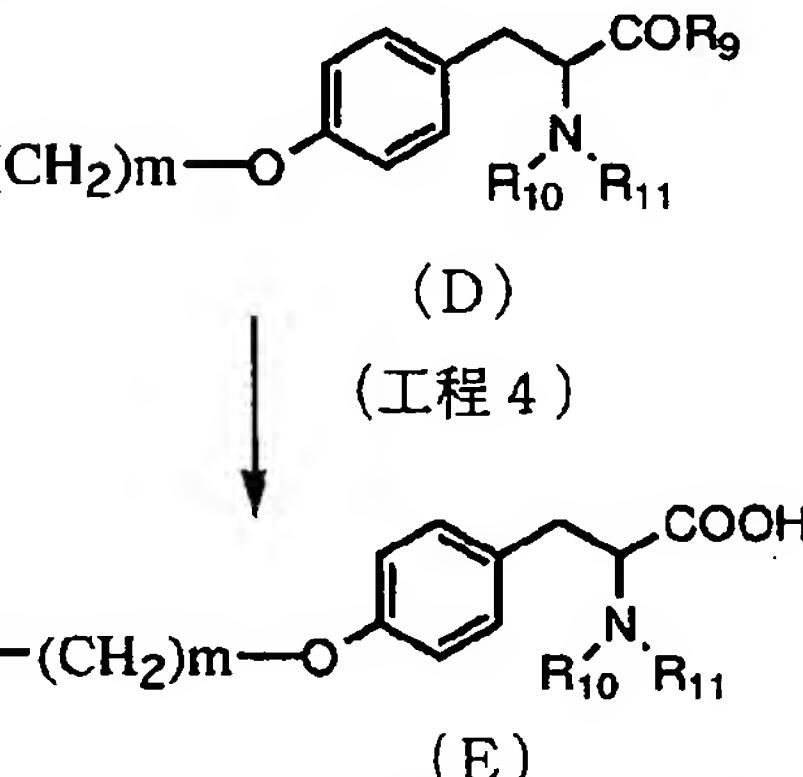


(工程6) 化合物(F)は、化合物(C)またはその塩をクロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、アセトン、ピリジ

*ガスを導入するか、塩化水素の適当な溶液（例えばジオキサン溶液、酢酸エチル溶液等）、あるいはトリフルオロ酢酸等の酸と反応させることにより脱離させて、得ることが出来る。

【0046】製造ルート2 (W=酸素原子)

一般式(I)に含まれる化合物(D)、(E)の製造
【化44】



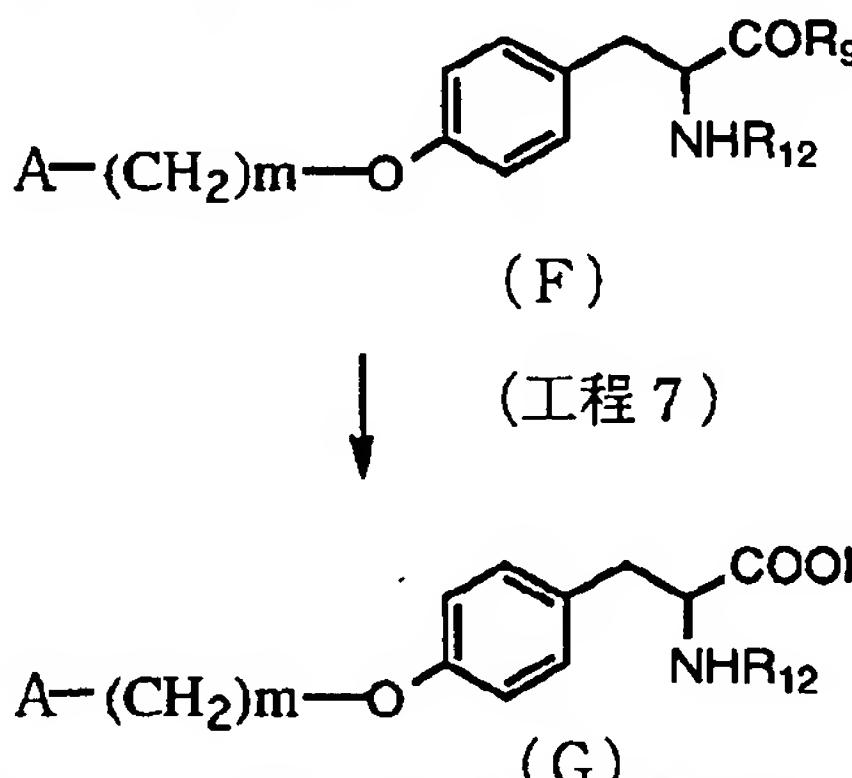
※トリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、ジボラン等の還元剤を用いる方法によっても化合物(D)を得ることが出来る。

【0048】(工程4) 化合物(E)は化合物(D)をメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、酢酸、トリフルオロ酢酸、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン、水等、あるいはこれらの混合液を溶媒として、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の塩基、あるいは塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等の酸類を加え、室温乃至加温下に反応させて得ることが出来る。

(工程5) 化合物(E) (R₁₀、R₁₁がともに水素を表す場合)は化合物(C)から上記工程4と同様の手順で得ることが出来る。

【0049】製造ルート3 (W=酸素原子)

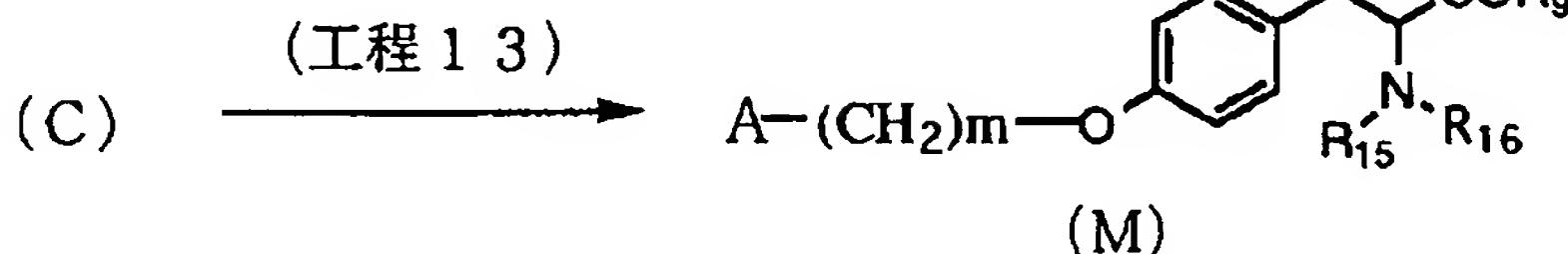
一般式(I)に含まれる化合物(F)、(G)の製造
【化45】



ン、水およびこれらの混合液に加え、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭

酸水素ナトリウム等の塩基の存在下にR₁₂を導入するための活性体、例えばR₁₂に対応する酸の塩化物、無水物、あるいはジシクロヘキシリカルボジイミドとN-ヒドロキシコハク酸イミドから得られる活性エステル体等を反応液に加え、-30℃～加温条件下に製造することが出来る。

*



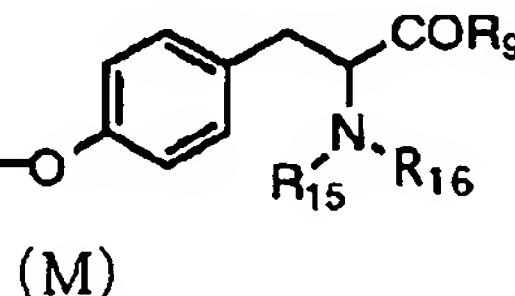
(工程 13) 化合物 (M) は化合物 (C) をメタノール、メタノール、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン等に溶解し、無水フタル酸あるいは無水コハク酸を加え室温乃至加温下に反応して得ることが出来る。あるいは、上記反応で無水物に代えてN-アルコキシカルボニルフタルイミドを水酸化ナトリウム、水酸化※

* (工程 7) 化合物 (G) は上記工程 4 と同様の手順で化合物 (F) から得ることが出来る。

【0050】製造ルート 4 (W=酸素原子)

一般式 (I) に含まれる化合物 (M) の製造

【化46】

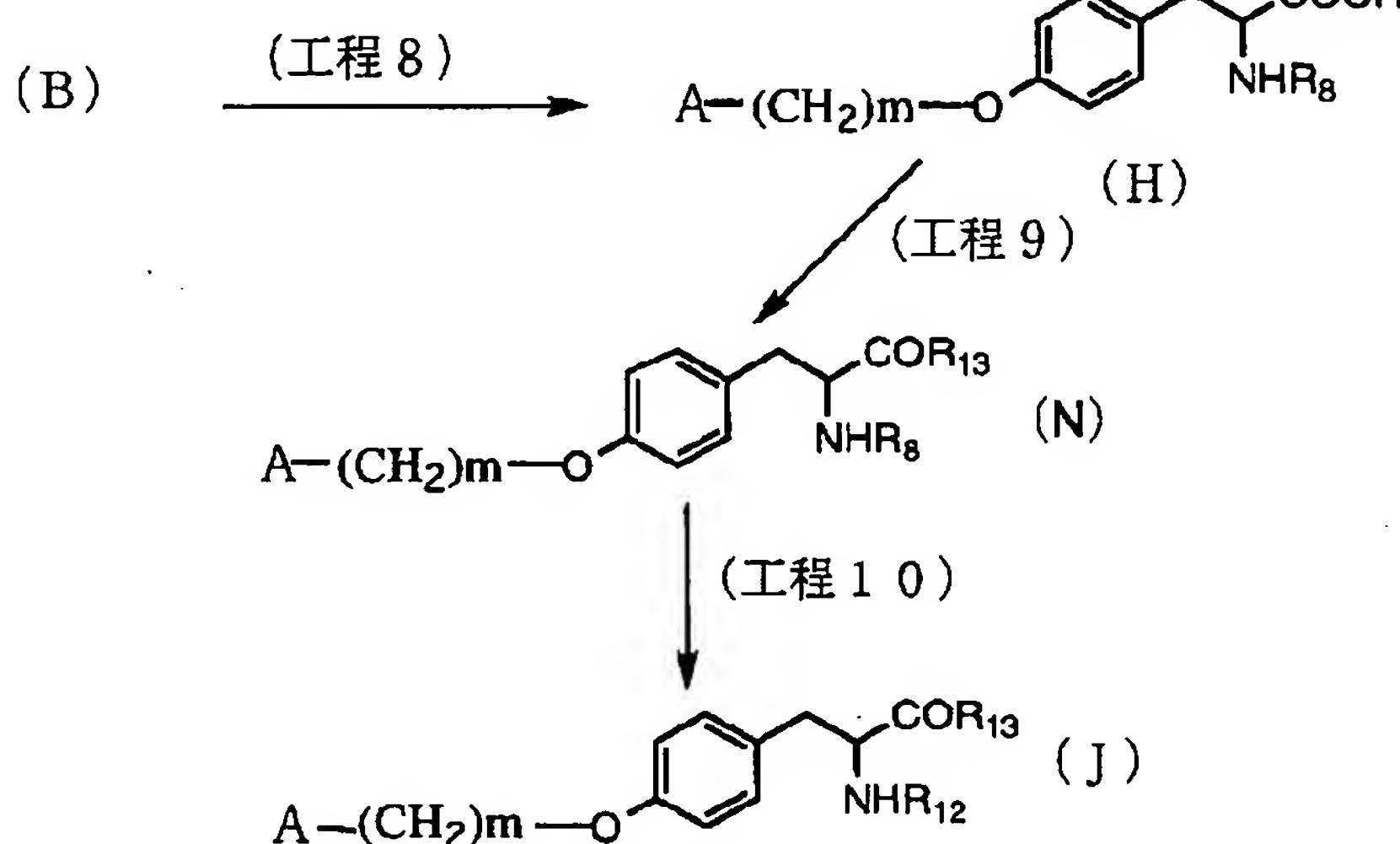


※カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下に反応させても得ることが出来る。

【0051】製造ルート 5 (W=酸素原子)

一般式 (I) に含まれる化合物 (H)、(N)、(J) の製造

【化47】



(工程 8) 化合物 (H) は上記工程 4 と同様の手順で化合物 (B) から得ることが出来る。

(工程 9) 化合物 (N) は、化合物 (H) の様なカルボン酸をアミド化する通常の方法、即ちN-ヒドロキシコハク酸エステル誘導体に導きR₁₃に対応するアミン成分と反応させる方法、あるいはカルボン酸とクロル炭酸イソブチルのような試剤とN-メチルモルホリンの様な塩基から混合酸無水物を作り、これと対応するアミンを

反応させる方法により得ることができる。その他、一般的なカルボン酸のアミド化の方法が適用できる。

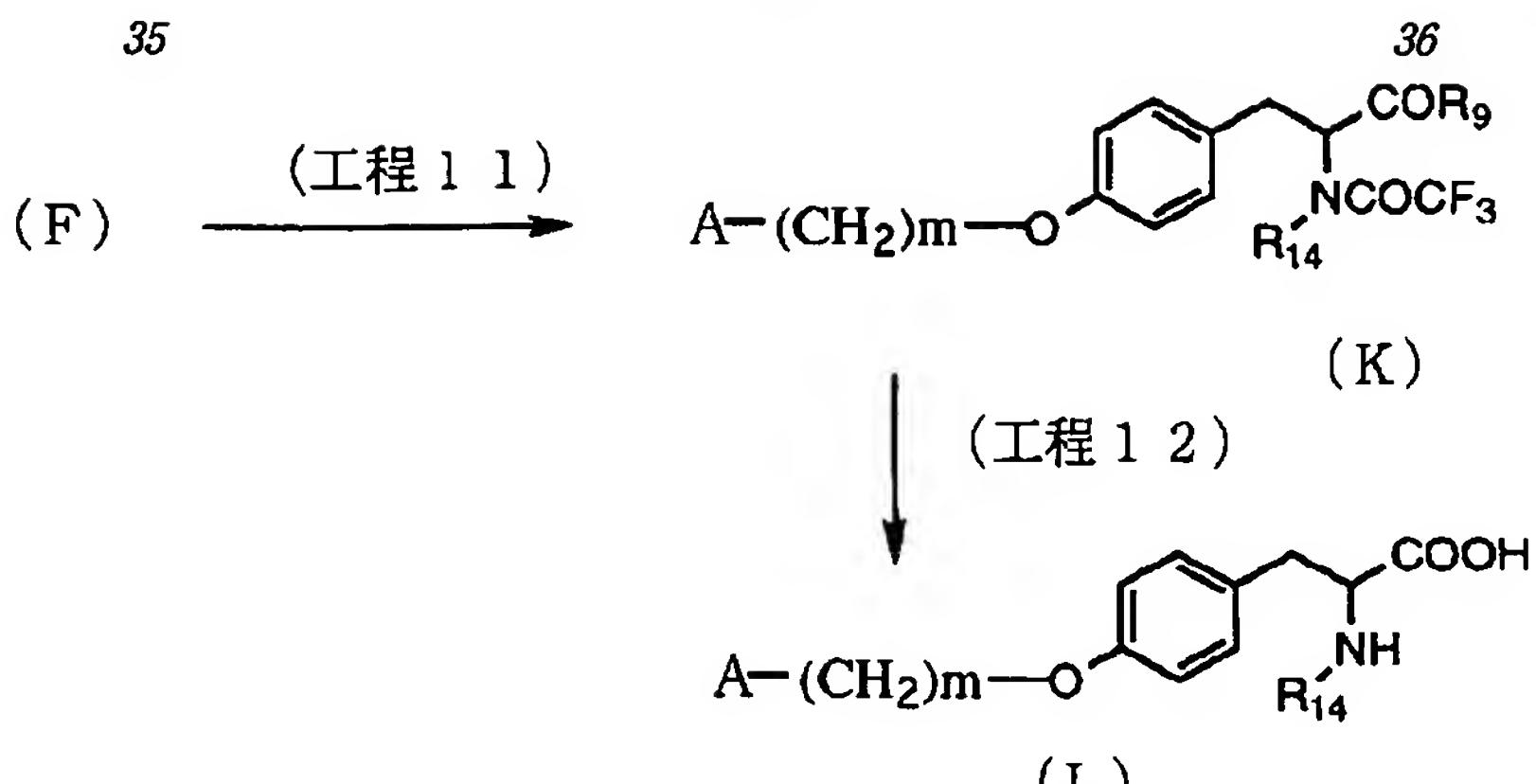
(工程 10) 化合物 (J) は、上記工程 2、とそれに続く化合物 (N) の酸処理により得ることが出来る。

【0052】製造ルート 6 (W=酸素原子)

一般式 (I) に含まれる化合物 (K)、(L) の製造

【化48】

40



(工程 1 1) 化合物 (F)において、 R_{12} がトリフルオロアセチル基の場合に、化合物 (K) (R_{14} は低級アルキル基、アラルキル基を表す) は、化合物 (F) から上記の工程 3 と同様の手順で得ることが出来る。

(工程 1 2) 化合物 (L) は上記記載の工程 4 と同様の手順で得ることが出来る。

これらの各工程で得られる化合物は、慣用の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶またはクロマトグラフィー等により、単離精製することが出来る。

【0053】実施例

以下、実施例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。

実施例 1

(s) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステルの製造

L - t - プトキシカルボニル (Boc) チロシンエチルエステル (25.0g)、トリフェニルホスфин (PPh₃) (21.2g)、2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エタノール (16.4g) のテトラヒドロフラン (THF) (400ml) 溶液に氷冷化アゾジカルボン酸ジイソプロピル (16.3g) の THF (50ml) 溶液を滴下し、室温にて1晩攪拌する。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムに付してn - ヘキサン - 酢酸エチルで溶出し、下記性状を有する表記化合物 (19.2g) を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.23 (3H, t, J = 6.9 Hz) 1.41 (9H, s) 2.37 (3H, s) 2.90 - 3.10 (2H, m) 2.97 (2H, t, J = 6.6 Hz) 4.14 (2H, q, J = 6.9 Hz) 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz) 4.46 - 4.53 (1H, m) 4.95 (1H, d, J = 8.2 Hz) 6.82 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.02 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.38 - 7.46 (3H, m) 7.95 - 7.99 (2H, m)

EI-MS m/z ; 494 (M+)

IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3336, 1715, 1645

1, 1612, 1554

【0054】実施例 2

(s) - 2 - アミノ - 3 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル} プロピオン酸エチルエステル・塩酸塩の製造

実施例 1 の化合物 (19.1g) のジオキサン (200ml) 溶液に 4N-HCl 1 - ジオキサン溶液 (50ml) を加え、室温で 16 時間静置する。さらに 4N-HCl 1 - ジオキサン溶液 (40ml) を追加し、室温で 7 時間静置後、ジイソプロピルエーテル (200ml) を加える。析出結晶を濾取し、乾燥し、下記性状を有する表記化合物 (16.64g) を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.18 (3H, t, J = 7.3 Hz) 2.51 (3H, s) 3.23 - 3.45 (4H, m) 4.13 (2H, q, J = 7.3 Hz) 4.26 (1H, br.) 4.36 (2H, t, J = 5.6 Hz) 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.18 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.54 - 7.67 (3H, m) 8.37 - 8.41 (2H, m) 8.71 (3H, br.s)

FAB-MS m/z ; 395 (M++1)

IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3480, 1740, 1676, 1610

【0055】実施例 3

(s) - 3 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル} - 2 - [(メチル - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) アミノ) プロピオン酸エチルエステルの製造

(s) - 3 - {4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] フェニル} - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチルアミノ) プロピオン酸エチルエステル (後述する実施例 3.5 の化合物の (s) 体) (4.84g) の DMF (40ml) 溶液に氷冷下に 60% 水素化ナトリウム (0.434g) とヨウ化メチル (4.202g) を順次加える。室温下に 15 時間攪拌した後、反応液を水 (200ml) にあけ、酢酸エチル (200ml) で抽出する。常法通り処理し、シリカゲルカラムで精製して、下記性状を有する表記化合物 (4.59g) を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.26 (3H, t, J =

37

5.0 Hz) 2.36 (3H, s) 2.93-3.08 (6 H, m) 3.35 (1H, dd, J=14.5 & 5.3 Hz) 4.15-4.28 (4H, m) 4.70 (0.15 H, dd, J=8.9 & 6.3 Hz) 4.96 (0.85 H, dd, J=10.9, & 5.3 Hz) 6.83 (2H, d, J=8.6 Hz) 7.07 (2H, d, J=8.6 Hz) 7.38-7.46 (3H, m) 7.95-7.99 (2H, m)

E I-MS m/z ; 504 (M+)

I R (CHCl₃, cm⁻¹) 3020, 1740, 1695, 1643, 1612, 1585, 1554, 1514

【0056】実施例4

(s) -2-メチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸の製造

実施例3の生成化合物(4.56g)のエタノール(50 ml)溶液に1M-水酸化ナトリウム溶液(18ml)を加え60°Cで1晩加熱攪拌する。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に蒸留水を加えた後、3%塩酸で中和する。生じた沈殿物を濾取し十分に水洗後、乾燥して、下記性状を有する表記化合物(2.95g)を得る。

¹HNMR (NaOD/D₂O, ppm) 1.87 (3H, s) 2.22 (3H, s) 2.63-2.78 (4H, m) 3.16 (1H, t, J=6.6 Hz) 3.95 (2H, b r.) 6.64 (2H, d, J=8.6 Hz) 6.73-7.48 (5H, m) 7.61 (2H, d, J=6.9 Hz)

FAB-MS m/z ; 381 (M++1)

I R (KBr, cm⁻¹) 3442, 1612, 1589, 1556

【0057】実施例5

(s) -2-エチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例2の生成化合物(0.87g)のエタノール(10 ml)溶液にヨウ化エチル(0.347g)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.783g)を加え60°Cで2晩攪拌する。エタノールを留去した後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥後に溶媒を留去して油状粗生成物を得る。これをシリカゲルカラムで精製して、下記性状を有する表記化合物(0.50g)と、実施例6の2-ジ置換化合物(0.07g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.06 (3H, t, J=6.9 Hz) 1.15 (3H, t, J=7.3 Hz) 2.37 (3H, s) 2.44-2.69 (2H, m) 2.88 (2H, t, J=6.9 Hz) 2.97 (2H, t, J=6.9 Hz) 3.46 (1H, t, J=6.6 Hz) 4.10 (2H, q, J=7.0 Hz) 4.21 (2H, t, J=6.6 Hz) 6.81 (2H, d, J=8.6 Hz) 7.07

50

38

(2H, d, J=8.6 Hz) 7.39-7.45 (3H, m) 7.96-7.99 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 523 (M++1))
I R (neat, cm⁻¹) 3062, 2871, 1732, 1641, 1612, 1554, 1512

【0058】実施例6

(s) -2-ジエチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステルの製造

10 実施例5に記載した反応で、下記性状を有する上記化合物を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.01 (6H, t, J=7.3 Hz) 1.15 (3H, t, J=7.3 Hz) 2.36 (3H, s) 2.45-2.58 (2H, m) 2.71-2.84 (3H, m) 2.94-3.03 (3H, m) 3.54 (1H, dd, J=6.3 & 8.9 Hz) 4.03 (2H, q, J=7.3 Hz) 4.21 (2H, t, J=6.6 Hz) 6.79 (2H, d, J=8.6 Hz) 7.09 (2H, d, J=8.6 Hz) 7.26-7.46 (3H, m)

20 7.96-7.99 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 451 (M++1)
I R (CHCl₃, cm⁻¹) 3030, 1728, 1641, 1612, 1554, 1512

【0059】実施例7

(s) -2-エチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸の製造

実施例5の生成化合物(0.475g)のエタノール(5 ml)溶液に1M-水酸化ナトリウム溶液(4ml)を加え60°Cで1晩加熱攪拌する。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に蒸留水を加えた後、3%塩酸で中和する。生じた沈殿物を濾取し十分に水洗後、乾燥して、下記性状を有する表記化合物(0.300g)を得る。

¹HNMR (NaOD/D₂O, ppm) 0.93 (3H, t, J=7.3 Hz) 1.91 (3H, s) 2.29-2.52 (2H, m) 2.64-2.74 (4H, m) 3.19 (1H, t, J=6.9 Hz) 4.01 (2H, b r.) 6.67 (2H, d, J=8.6 Hz) 7.01 (2H, d, J=8.6 Hz) 7.13-7.15 (3H, m) 7.57-7.59 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 395 (M++1)

I R (KBr, cm⁻¹) 3445, 1612, 1585, 1514

【0060】実施例8

(s) -2-ジエチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸の製造

実施例6の化合物(0.6g)から実施例7と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物(0.47g)を得る。

¹HNMR (CD₃OD, ppm) 1.25 (6H, t, J=7.3Hz) 2.38 (3H, s) 2.97 (2H, t, J=6.6Hz) 2.94-3.12 (5H, m) 3.88 (1H, t, J=6.9Hz) 4.22 (2H, t, J=6.3Hz) 6.88 (2H, d, J=8.5Hz) 7.27 (2H, d, J=8.5Hz) 7.43-7.49 (3H, m) 7.93-7.97 (2H, m)
FAB-MS m/z ; 423 (M++1)
IR (KBr, cm⁻¹) 3570, 1614, 1552, 1514

【0061】実施例9

(s)-2-イソプロピルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステルの製造
実施例2の化合物(1.077g)とヨウ化イソプロピルとから実施例5と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物(0.51g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 0.97 (3H, d, J=6.3Hz) 1.02 (3H, d, J=6.3Hz) 1.13 (3H, t, J=7.3Hz) 2.37 (3H, s) 2.64-2.79 (1H, m) 2.81-2.93 (2H, m) 2.97 (2H, t, J=6.6Hz) 3.53 (1H, t, J=6.6Hz) 4.06 (2H, q, J=7.3Hz) 4.21 (2H, t, J=6.6Hz) 6.81 (2H, d, J=8.6Hz) 7.07 (2H, d, J=8.6Hz) 7.38-7.46 (3H, m) 7.95-7.99 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 437 (M++1)
IR (CHCl₃, cm⁻¹) 2962, 1731, 1641, 1612, 1583, 1554, 1512

【0062】実施例10

(s)-2-イソプロピルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸の製造

実施例9の化合物(0.473g)から実施例7と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物(0.333g)を得る。

¹HNMR (NaOD/D₂O, ppm) 0.83 (3H, d, J=6.3Hz) 0.90 (3H, d, J=6.3Hz) 1.92 (3H, s) 2.55-2.68 (5H, m) 3.31 (1H, t, J=6.6Hz) 4.01 (2H, Br.) 6.67 (2H, d, J=8.3Hz) 7.00 (2H, d, J=8.3Hz) 7.13-7.15 (3H, m) 7.62 (2H, m)
FAB-MS m/z ; 409 (M++1)

IR (KBr, cm⁻¹) 3450, 1635, 1612, 1571, 1514

【0063】実施例11

(s)-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-2-n-

プロピルアミノプロピオン酸エチルエステルの製造
実施例2の化合物(1.077g)とヨウ化n-プロピルとから実施例5と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物(0.644g)と実施例12の化合物(0.412g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 0.86 (3H, t, J=7.3Hz) 1.16 (3H, t, J=7.3Hz) 1.40-1.50 (2H, m) 2.37 (3H, s) 2.40-2.61 (2H, m) 2.80-2.92 (2H, m) 2.97 (2H, t, J=6.6Hz) 3.44 (1H, t, J=7.3Hz) 4.08 (2H, q, J=7.3Hz) 4.21 (2H, t, J=6.6Hz) 6.81 (2H, d, J=8.6Hz) 7.07 (2H, d, J=8.6Hz) 7.38-7.46 (3H, m) 7.95-7.99 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 437 (M++1)
IR (neat, cm⁻¹) 2939, 1728, 1641, 1612, 1583, 1554, 1512

【0064】実施例12
(s)-2-ジ-n-プロピルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステルの製造
実施例11に記載した反応で、下記性状を有する上記化合物を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 0.82 (6H, t, J=7.3Hz) 1.17 (3H, t, J=7.3Hz) 1.31-1.50 (4H, m) 2.36 (3H, s) 2.38-2.54 (2H, m) 2.56-2.64 (2H, m) 2.77 (1H, dd, J=13.5&6.3Hz) 2.94-3.03 (3H, m) 3.51 (1H, dd, J=8.6&6.3Hz) 4.04 (2H, q, J=7.3Hz) 4.21 (2H, t, J=6.6Hz) 6.79 (2H, d, J=8.9Hz) 7.08 (2H, d, J=8.9Hz) 7.38-7.46 (3H, m) 7.9-7.997 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 479 (M++1)
IR (neat, cm⁻¹) 2959, 1728, 1641, 1612, 1583, 1554, 1512

【0065】実施例13
(s)-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-2-n-プロピルアミノプロピオン酸の製造

実施例11の化合物(0.616g)から実施例7と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物(0.397g)を得る。

¹HNMR (NaOD/D₂O, ppm) 0.57 (3H, t, J=7.3Hz) 1.12-1.22 (2H, m) 1.81 (3H, s) 2.08-2.32 (2H, m) 2.57-2.81 (3H, m) 3.14 (1H, t, J=6.9Hz) 3.89 (2H, Br.) 6.57 (2H, d, J

41

= 8.3 Hz) 6.94 - 7.03 (5H, m) 7.56 - 7.59 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 409 (M++1)

IR (KBr, cm⁻¹) 3433, 1636, 1612, 1580, 1514

【0066】実施例14

(s) -2-ジ-n-プロピルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸の製造

実施例12の化合物(0.382g)から実施例7と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物(0.330g)を得る。

¹HNMR (CD₃OD, ppm) 0.90 (6H, t, J = 7.6 Hz) 1.54 - 1.80 (4H, m) 2.38 (3H, s) 2.85 - 3.16 (7H, m) 3.93 (1H, t, J = 6.3 Hz) 4.23 (2H, t, J = 6.3 Hz) 6.89 (2H, d, J = 8.9 Hz) 7.27 (2H, d, J = 8.9 Hz) 7.43 - 7.50 (3H, m) 7.94 - 7.99 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 451 (M++1)

IR (KBr, cm⁻¹) 3539, 1635, 1612, 1554, 1512

【0067】実施例15

(s) -2-n-ブチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例2の化合物(2.154g)とヨウ化n-ブチルとから実施例5と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物(1.384g)と実施例16の化合物(0.556g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz) 1.16 (3H, t, J = 7.3 Hz) 1.23 - 1.47 (4H, m) 2.37 (3H, s) 2.40 - 2.61 (2H, m) 2.80 - 2.92 (2H, m) 2.97 (2H, t, J = 6.6 Hz) 3.43 (1H, t, J = 6.9 Hz) 4.08 (2H, q, J = 7.3 Hz) 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz) 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.07 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.38 - 7.46 (3H, m) 7.95 - 7.99 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 451 (M++1)

IR (neat, cm⁻¹) 2958, 1732, 1641, 1612, 1583, 1554, 1512

【0068】実施例16

(s) -2-ジ-n-ブチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例15に記載した反応で、下記性状を有する上記化合物を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 0.87 (6H, t, J =

42

7.3 Hz) 1.16 (3H, t, J = 7.3 Hz) 1.18 - 1.45 (8H, m) 2.36 (3H, s) 2.39 - 2.49 (2H, m) 2.59 - 2.69 (2H, m) 2.76 (2H, dd, J = 12.5 & 6.3 Hz) 2.94 - 3.03 (3H, m) 3.50 (1H, dd, J = 9.0 & 6.3 Hz) 3.97 - 4.16 (2H, m) 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz) 6.79 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.37 - 7.46 (3H, m) 7.95 - 7.99 (2H, m)

10 FAB-MS m/z ; 506 (M++1)

IR (neat, cm⁻¹) 1728, 1641, 1612

【0069】実施例17

(s) -2-n-ブチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸の製造

実施例15の化合物(1.356g)から実施例7と同様の処理で、下記性状を有する表記化合物(1.138g)を得る。

¹HNMR (NaOD/D₂O, ppm) 0.58 (3H,

20 t, J = 7.6 Hz) 0.88 - 0.99 (2H, m) 1.02 - 1.16 (2H, m) 1.89 (3H, s) 2.09 - 2.33 (2H, m) 2.57 - 2.94 (4H, m) 3.14 (1H, t, J = 6.9 Hz) 3.97 (2H, Br.) 6.63 (2H, d, J = 8.3 Hz) 7.00 (2H, d, J = 8.3 Hz) 7.08 - 7.10 (3H, m) 7.60 - 7.63 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 423 (M++1)

IR (KBr, cm⁻¹) 3489, 1636, 1612, 1585, 1556, 1514

【0070】実施例18

(s) -2-ジ-n-ブチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸の製造

実施例16の化合物(0.541g)から実施例7と同様の処理で、下記性状を有する表記化合物(0.510g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 0.88 (6H, t, J = 7.6 Hz) 1.18 - 1.38 (4H, m) 1.48 - 1.63 (4H, m) 2.37 (3H, s) 2.59 - 2.7

40 0 (2H, m) 2.86 - 2.99 (5H, m) 3.62 (1H, dd, J = 15.6 & 4.6 Hz) 3.88 (1H, dd, J = 8.9 & 4.6 Hz) 4.22 (2H, t, J = 6.6 Hz) 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.19 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.39 - 7.47 (3H, m) 7.95 - 7.99 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 479 (M++1)

IR (KBr, cm⁻¹) 3458, 1636, 1612, 1554, 1512

【0071】実施例19

50 (s) -2-イソブチルアミノ-3-[4-[2-(5-

－メチル－2－フェニル－4－オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステルの製造
実施例2の化合物(1.077g)とヨウ化イソブチルとから実施例5と同様の処理で、下記性状を有する表記化合物(0.316g)を得る。

¹HNMR(CDCl₃, ppm) 0.85(3H, d, J=7.6Hz) 0.87(3H, d, J=8.9Hz) 1.16(3H, t, J=7.3Hz) 1.59-1.71(1H, m) 2.24(1H, dd, J=10.9&6.3Hz) 2.35(1H, dd, J=10.9&6.3Hz) 2.37(3H, s) 2.80-2.91(2H, m) 2.97(2H, t, J=6.9Hz) 3.40(1H, t, J=6.9Hz) 4.09(2H, q, J=7.3Hz) 4.22(2H, t, J=6.9Hz) 6.81(2H, d, J=8.6Hz) 7.08(2H, d, J=8.6Hz) 7.38-7.46(3H, m) 7.96-7.99(2H, m)
FAB-MS m/z ; 465(M++1)

IR(CHCl₃, cm⁻¹) 3020, 1732, 1639, 1612, 1583, 1554, 1512

【0074】実施例22

(s) -2-ジ-n-ベンチルエチルアミノ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸の製造

実施例19の化合物(0.298g)から実施例7と同様の処理で、下記性状を有する表記化合物(0.260g)を得る。

¹HNMR(NaOD/D₂O, ppm) 0.57(6H, d, J=6.6Hz) 1.42-1.52(1H, m) 1.88(3H, s) 1.98-2.14(2H, m) 2.62-2.82(4H, m) 3.11(1H, t, J=6.3Hz) 3.97(2H, br.) 6.63(2H, d, J=8.3Hz) 6.99(2H, d, J=8.3Hz) 7.08-7.10(3H, m) 7.61(2H, d, J=6.3Hz)

FAB-MS m/z ; 423(M++1)
IR(KBr, cm⁻¹) 3489, 1636, 1612, 1585, 1556, 1514

【0075】実施例23

(s)-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-2-n-ベンチルアミノプロピオン酸の製造

実施例2の化合物(2.154g)とヨウ化n-ベンチルとから実施例5と同様の処理で、下記性状を有する表記化合物(1.754g)と実施例22の化合物(0.535g)を得る。

¹HNMR(CDCl₃, ppm) 0.86(3H, t, J=6.9Hz) 1.15(3H, t, J=7.3Hz) 1.21-1.31(4H, m) 1.33-1.54(2H, m) 2.36(3H, s) 2.40-2.60(2H, m) 2.80-2.92(2H, m) 2.96(2H, t, J=

6.6Hz) 3.44(1H, t, J=6.9Hz) 4.08(2H, q, J=7.3Hz) 4.21(2H, t, J=6.6Hz) 6.81(2H, d, J=8.3Hz) 7.07(2H, d, J=8.3Hz) 7.38-7.46(3H, m) 7.97-7.99(2H, m)

FAB-MS m/z ; 465(M++1)
IR(neat, cm⁻¹) 2954, 1731, 1641, 1612, 1583, 1554, 1512

【0074】実施例22

(s) -2-ジ-n-ベンチルエチルアミノ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例21に記載した反応で、下記性状を有する表記化合物を得る。

¹HNMR(CDCl₃, ppm) 0.84-0.94(6H, m) 1.14-1.47(15H, m) 2.37(3H, s) 2.31-2.48(2H, m) 2.58-2.80(3H, m) 2.93-3.02(3H, m) 3.50

20 (1H, dd, J=8.6&6.3Hz) 3.97-4.15(2H, m) 4.21(2H, t, J=6.6Hz) 6.79(2H, d, J=8.3Hz) 7.09(2H, d, J=8.3Hz) 7.38-7.46(3H, m) 7.95-7.99(2H, m)
FAB-MS m/z ; 535(M++1)

IR(neat, cm⁻¹) 2956, 1728, 1641, 1612, 1583, 1554, 1512

【0075】実施例23

(s)-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-2-n-ベンチルアミノプロピオン酸の製造

実施例21の化合物(1.043g)から実施例7と同様の処理で、下記性状を有する表記化合物(0.820g)を得る。

¹HNMR(NaOD/D₂O, ppm) 0.45(3H, t, J=7.3Hz) 0.70-0.81(4H, m) 0.95-1.15(2H, m) 1.88(3H, s) 1.92-2.20(2H, m) 2.50-2.70(3H, m) 2.85-2.95(1H, m) 3.11(1H, br.) 3.92(2H, br.) 6.58(2H, d, J=7.9Hz) 6.98(2H, d, J=8.3Hz) 7.03-7.06(3H, m) 7.63(2H, d, J=6.9Hz)

FAB-MS m/z ; 437(M++1)
IR(KBr, cm⁻¹) 3535, 1636, 1612, 1583, 1514

【0076】実施例24

(s) -2-ジ-n-ベンチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸の製造

実施例22の化合物(0.506g)から実施例7と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物(0.316g)を得る。

¹HNMR(CDCl₃, ppm) 0.86(6H, t, J=6.9Hz) 1.12-1.35(8H, m) 1.48-1.65(4H, m) 2.38(3H, s) 2.55-2.70(2H, m) 2.80-3.03(5H, m) 3.61-3.69(1H, m) 3.88(1H, dd, J=9.6&4.6Hz) 4.22(2H, t, J=6.6Hz) 6.85(2H, d, J=8.6Hz) 7.18(2H, d, J=8.6Hz) 7.39-7.47(3H, m) 7.94-7.99(2H, m)

FAB-MS m/z : 507(M++1)

IR(KBr, cm⁻¹) 3400, 1637, 1612, 1554, 1512

【0077】実施例25

(s)-2-ベンジルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例2の化合物(1.077g)と臭化ベンジルとから実施例5と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物(0.428g)と実施例26の化合物(0.688g)を得る。

¹HNMR(CDCl₃, ppm) 1.18(3H, t, J=7.3Hz) 2.37(3H, s) 2.89(2H, d, J=6.9Hz) 2.97(2H, t, J=6.6Hz) 3.47(1H, t, J=6.9Hz) 3.62(1H, d, J=13.2Hz) 3.81(1H, d, J=13.2Hz) 4.10(2H, q, J=7.3Hz) 4.22(2H, t, J=6.6Hz) 6.81(2H, d, J=8.6Hz) 7.06(2H, d, J=8.6Hz) 7.18-7.37(5H, m) 7.39-7.46(3H, m) 7.96-7.99(2H, m)

FAB-MS m/z : 485(M++1)

IR(CHCl₃, cm⁻¹) 2954, 1730, 1641, 1612, 1583, 1554, 1512

【0078】実施例26

(s)-2-ジベンジルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例25に記載した反応で、下記性状を有する表記化合物を得る。

¹HNMR(CDCl₃, ppm) 1.29(3H, t, J=7.3Hz) 2.38(3H, s) 2.86-3.08(4H, m) 3.52-3.61(3H, m) 3.95(2H, d, J=13.9Hz) 4.08-4.29(4H, m) 6.76(2H, d, J=8.6Hz) 6.91(2H, d, J=8.6Hz) 7.15-7.30(10H, m) 7.36-7.64(3H, m) 7.94-8.02(2H, m)

FAB-MS m/z : 575(M++1)

IR(CHCl₃, cm⁻¹) 2954, 1726, 1641, 1612, 1583, 1554, 1512

【0079】実施例27

(s)-2-ベンジルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸の製造

実施例25の化合物(0.416g)から実施例7と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物(0.294g)を得る。

¹HNMR(NaOD/D₂O, ppm) 1.75(3H, s) 2.40-2.63(3H, m) 2.80-2.95(1H, m) 3.02-3.22(2H, m) 3.36-3.39(1H, m) 3.82(2H, m) 6.45-6.73(2H, m) 6.70-7.00(10H, m) 7.50-7.63(2H, m)

FAB-MS m/z : 457(M++1)

IR(KBr, cm⁻¹) 3535, 1616, 1554, 1514

【0080】実施例28

(s)-2-ジベンジルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸の製造

実施例26の化合物(0.650g)から実施例7と同様に処理して、下記性状を有する表記化合物(0.534g)を得る。

¹HNMR(CDCl₃, ppm) 2.39(3H, s) 2.93-3.03(3H, m) 3.25(1H, dd, J=14.2&5.9Hz) 3.66-3.73(5H, m) 4.24(2H, t, J=6.6Hz) 6.83(2H, d, J=8.6Hz) 7.05(2H, d, J=8.6Hz) 7.16-7.34(10H, m) 7.34-7.46(3H, m) 7.96-8.00(2H, m)

FAB-MS m/z : 547(M++1)

IR(KBr, cm⁻¹) 3433, 1641, 1612, 1554, 1514

【0081】実施例29

(s)-2-ジメチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例2の化合物(0.861g)をTHF(20ml)に溶かし、ホルマリン(10ml)、トリエチルアミン(0.404g)、10%パラジウム炭素(0.5g)を加え、約3kg/cm²の水素気流下で接触還元を行う。常法通り処理し、シリカゲルカラムで精製して、下記性状を有する表記化合物(0.344g)を得る。

¹HNMR(CDCl₃, ppm) 1.15(3H, t, J=7.3Hz) 2.37(3H, s) 2.38(6H, s)

2.85(1H, dd, J=13.5&5.9Hz) 2.95

4-3.02(3H, m) 3.34(1H, dd, J=

47

9.6 & 5.6 Hz) 4.06 (2H, q, J = 7.3 Hz)
4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz) 6.80 (2H,
d, J = 8.6 Hz) 7.08 (2H, d, J = 8.6 Hz)
7.39 - 7.44 (3H, m) 7.96 - 7.99
(2H, m)

FAB-MS m/z ; 423 (M++1)

IR (CHCl₃, cm⁻¹) 2935, 1726, 1641,
1612, 1583, 1554, 1512

【0082】実施例30

(s) -2-ジメチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸の製造

実施例29の化合物 (0.290g) から実施例7と同様の処理で、下記性状を有する表記化合物 (0.214g)を得る。

¹HNMR (NaOD/D₂O, ppm) 1.97 (3H, s) 2.24 (6H, s) 2.59 - 2.78 (4H, m) 3.04 - 3.10 (1H, m) 4.06 (2H, br.) 6.71 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.03 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.21 - 7.26 (3H, m) 7.61 - 7.67 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 395 (M++1)

IR (KBr, cm⁻¹) 3006, 1614, 1554, 1512

【0083】実施例31

(s) -2-アミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸の製造

実施例2の化合物 (1.73g) のエタノール (30ml) 溶液に1M-水酸化ナトリウム溶液 (12ml) を加え室温で1晩攪拌する。反応液を約10mlまで濃縮し、残渣に3%塩酸を加えPHを4~5に調整する。生じる不溶物を濾取し十分に水洗する。減圧下に乾燥し、下記性状を有する表記化合物 (1.13g)を得る。

¹HNMR (NaOD-D₂O, ppm) 1.85 (3H, s) 2.38 - 2.60 (3H, m) 2.75 - 2.85 (1H, m) 3.20 - 3.30 (1H, m) 3.82 - 3.93 (2H, m) 6.55 (2H, d, J = 8.3 Hz) 6.90 (2H, d, J = 8.3 Hz) 7.06 - 7.09 (3H, m) 7.54 - 7.57 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 367 (M++1)

IR (KBr, cm⁻¹) 3450, 1600, 1554

【0084】実施例32

2-t-ブトキカルボニルアミノ-3-{4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステルの製造

DL-Bocチロシンエチルエステル (3.0g)、トリフェニルホスフィン (2.54g)、2-(5-エチル-2-ピリジン)エタノール (1.46g) のTHF (40ml) 溶液に氷冷化アソジカルボン酸ジイソプロピル

48

(1.96g) を滴下し、室温にて1晩攪拌する。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムに付してn-ヘキサン-酢酸エチルで溶出して、下記性状を有する表記化合物 (1.075g) 得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.20 - 1.28 (6H, m) 1.41 (9H, s) 2.64 (2H, q, J = 7.6 Hz) 3.00 - 3.07 (2H, m) 3.22 (2H, t, J = 6.6 Hz) 4.15 (2H, q, J = 6.9 Hz) 4.31 (2H, t, J = 6.6 Hz) 4.48 - 4.50 (1H, m) 4.94 - 4.98 (1H, m) 6.82 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.02 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.18 (1H, d, J = 7.9 Hz) 7.45 (1H, dd, J = 7.9 & 2.3 Hz) 8.39 (1H, d, J = 2.3 Hz)

EI-MS m/z ; 442 (M+)

IR (neat, cm⁻¹) 3442, 1717, 1612

【0085】実施例33

3-{4-[2-(5-エチル-2-ピリジル)エトキシ]フェニル}-2-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例32の化合物 (0.59g) にトリフルオロ酢酸 (8ml) を加え室温で2時間静置する。反応液を濃縮し、残渣に塩化メチレン (20ml)、トリエチルアミン (0.43g)、無水トリフルオロ酢酸 (0.335g) を加え2時間室温にて攪拌する。反応液に塩化メチレン (50ml) を加え、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固する。濃縮残渣にジイソプロピルエーテルを加え結晶化し、濾取して、下記性状を有する表記化合物 (0.44g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.22 - 1.31 (6H, m) 2.63 (2H, q, J = 7.6 Hz) 3.07 - 3.0 (2H, m) 3.22 (2H, t, J = 6.6 Hz) 4.23 (2H, q, J = 6.9 Hz) 4.32 (2H, t, J = 6.6 Hz) 4.76 - 4.83 (1H, m) 6.75 (1H, d, J = 6.9 Hz) 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz) 6.96 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.19 (1H, d, J = 7.9 Hz) 7.46 (1H, dd, J = 7.9 & 2.3 Hz) 8.39 (1H, d, J = 2.3 Hz)

z)

EI-MS m/z ; 438 (M+)

IR (KBr, cm⁻¹) 3282, 1745, 1709, 1612

【0086】実施例34

2-アセチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物 (0.54g) のジオキサン (10ml) 溶液に4N-HCl-ジオキサン溶液 (5ml) を加え室温で4時間静置する。反応液を濃縮し、残渣に塩化メチ

50

レン(1.5ml)、トリエチルアミン(0.24g)、無水酢酸(0.13g)を加え14時間室温にて攪拌する。反応液に塩化メチレン(5.0ml)を加え、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固する。濃縮残渣にジイソプロピルエーテルを加え結晶化し、結晶を濾取して、下記性状を有する表記化合物(0.40g)を得る。

¹HNMR(CDCl₃, ppm) 1.25(3H, t, J=7.3Hz) 1.92(3H, s) 2.38(3H, s) 2.97(2H, t, J=6.6Hz) 3.04-3.07(2H, m) 4.17(2H, q, J=7.3Hz) 4.22(2H, t, J=6.6Hz) 4.77-4.84(1H, m) 5.88(1H, d, J=7.9Hz) 6.82(2H, d, J=8.6Hz) 6.99(2H, d, J=8.6Hz) 7.36-7.47(3H, m) 7.96-7.99(2H, m)

EI-MS m/z; 436(M+)

IR(KBr, cm⁻¹) 3317, 1734, 1645, 1610, 1579, 1531

【0087】実施例35

3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-2-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物(0.99g)にトリフルオロ酢酸(1.0ml)を加え室温で2時間静置する。反応液を濃縮し、残渣に塩化メチレン(1.5ml)、トリエチルアミン(0.44g)、無水トリフルオロ酢酸(0.504g)を加え2時間室温にて攪拌する。反応液に塩化メチレン(5.0ml)を加え、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固する。濃縮残渣にジイソプロピルエーテルを加え結晶化し、濾取して、下記性状を有する表記化合物(0.63g)を得る。

¹HNMR(CDCl₃, ppm) 1.28(3H, t, J=7.3Hz) 2.37(3H, s) 2.97(2H, t, J=6.6Hz) 3.07-3.20(2H, m) 4.18-4.26(4H, m) 4.79(1H, dd, J=1.2.9&5.3Hz) 6.73(1H, d, J=7.3Hz) 6.82(2H, d, J=8.6Hz) 6.97(2H, d, J=8.6Hz) 7.39-7.45(3H, m) 7.95-7.99(2H, m)

EI-MS m/z; 490(M+)

IR(KBr, cm⁻¹) 3300, 1740, 1703, 1647, 1610, 1550, 1512

【0088】実施例36

2-ベンゾイルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物(0.70g)から無水トリフルオロ酢

酸の代わりに安息香酸クロリドを用いて、実施例35と同様の手順で下記性状を有する表記化合物(0.40g)を得る。

¹HNMR(CDCl₃, ppm) 1.28(3H, t, J=7.3Hz) 2.37(3H, s) 2.97(2H, t, J=6.6Hz) 3.12-3.26(2H, m) 4.17-4.25(4H, m) 4.98-5.05(1H, m) 6.57(1H, d, J=7.3Hz) 6.82(2H, d, J=8.6Hz) 7.02(2H, d, J=8.6Hz) 7.38-7.53(6H, m) 7.64-7.74(2H, m) 7.95-7.99(2H, m)

EI-MS m/z; 498(M+)

IR(KBr, cm⁻¹) 3286, 1732, 1636, 1612, 1579, 1541, 1514

【0089】実施例37

2-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物(0.62g)から無水トリフルオロ酢

酸の代わりにクロル酢酸クロリドを用いて、実施例35と同様の手順で下記性状を有する表記化合物(0.48g)を得る。

¹HNMR(CDCl₃, ppm) 1.25(3H, t, J=7.3Hz) 2.37(3H, s) 2.97(2H, t, J=6.6Hz) 3.03-3.15(2H, m) 4.01(2H, s) 4.18(2H, q, J=7.3Hz) 4.22(2H, t, J=6.6Hz) 4.76-4.83(1H, m) 6.83(2H, d, J=8.6Hz) 6.90(1H, d, J=10.0Hz) 7.02(2H, d, J=8.6Hz)

7.39-7.47(3H, m) 7.96-7.99(2H, m)

EI-MS m/z; 470(M+)

IR(KBr, cm⁻¹) 3387, 1734, 1655, 1616, 1539, 1512

【0090】実施例38

2-(4-クロロベンゾイル)アミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物(0.81g)から無水トリフルオロ酢酸の代わりに4-クロル安息香酸クロリドを用いて、実施例35と同様の手順で下記性状を有する表記化合物(0.76g)を得る。

¹HNMR(CDCl₃, ppm) 1.28(3H, t, J=7.3Hz) 2.37(3H, s) 2.97(2H, t, J=6.6Hz) 3.11-3.25(2H, m) 4.17-4.25(4H, m) 4.95-5.02(1H, m) 6.52(1H, d, J=7.6Hz) 6.82(2H, d, J=8.6Hz) 7.01(2H, d, J=8.6Hz) 7.36-7.47(5H, m) 7.63-7.68(2H, m) 7.94-7.99(2H, m)

50 m) 7.94-7.99(2H, m)

51

EI-MS m/z ; 532 (M+)

IR (KBr, cm⁻¹) 3282, 1728, 1636, 1612, 1544, 1514

【0091】実施例39

(s) -3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-2-(4-ニトロベンゾイル)アミノプロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物(0.81g)から無水トリフルオロ酢酸の代わりに4-ニトロ安息香酸クロリドを用いて、実施例35と同様の手順で下記性状を有する表記化合物(0.60g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.31 (3H, t, J=7.3Hz) 2.37 (3H, s) 2.97 (2H, t, J=6.6Hz) 3.13-3.29 (2H, m) 4.14-4.28 (4H, m) 4.97-5.04 (1H, m) 6.64 (1H, d, J=7.6Hz) 6.82 (2H, d, J=8.6Hz) 7.01 (2H, d, J=8.6Hz) 7.36-7.47 (3H, m) 7.87 (2H, d, J=8.9Hz) 7.93-7.99 (2H, m) 8.25-8.31 (2H, m)

EI-MSm/z ; 543 (M+)

IR (KBr, cm⁻¹) 3423, 1734, 1641, 1601, 1525

【0092】実施例40

(s)-2-(4-フルオロベンゾイル)アミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物(0.86g)から無水トリフルオロ酢酸の代わりに4-フルオロ安息香酸クロリドを用いて、実施例35と同様の手順で下記性状を有する表記化合物(0.48g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.28 (3H, t, J=7.3Hz) 2.37 (3H, s) 2.97 (2H, t, J=6.6Hz) 3.11-3.26 (2H, m) 4.17-4.25 (4H, m) 4.96-5.03 (1H, m) 6.48 (1H, d, J=8.3Hz) 7.00-7.12 (4H, m) 7.37-7.46 (3H, m) 7.64-7.76 (2H, m) =7.95-7.99 (2H, m)

EI-MS m/z ; 516 (M+)

IR (KBr, cm⁻¹) 3334, 1726, 1657, 1601, 1525, 1512

【0093】実施例41

(s)-2-ホルミルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物(0.86g)から無水酢酸の代わりにギ酸と無水酢酸の混合酸を用いて、実施例34と同様の手順で下記性状を有する表記化合物(0.56g)を得

52

る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.26 (3H, t, J=7.3Hz) 2.37 (3H, s) 2.97 (2H, t, J=6.6Hz) 3.02-3.15 (2H, m) 4.14-4.24 (4H, m) 4.86-4.93 (1H, m) 6.00 (1H, d, J=7.3Hz) 6.82 (2H, d, J=8.6Hz) 7.01 (2H, d, J=8.6Hz) 7.26-7.47 (3H, m) 7.95-7.99 (2H, m) 8.16 (1H, s)

EI-MSm/z ; 422 (M+)

IR (KBr, cm⁻¹) 3334, 1726, 1657, 1610, 1581, 1553, 1512

【0094】実施例42

(s)-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]-2-プロピオニルアミノプロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物(0.86g)から無水トリフルオロ酢酸の代わりにプロピオン酸クロリドを用いて、実施例35と同様の手順で下記性状を有する表記化合物(0.62g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.12 (3H, t, J=7.6Hz) 1.25 (3H, t, J=7.3Hz) 2.19 (2H, q, J=7.6Hz) 2.37 (3H, s) 2.96 (2H, t, J=6.6Hz) 3.01-3.12 (2H, m) 4.13-4.24 (4H, m) 4.78-4.85 (1H, m) 5.85 (1H, d, J=7.6Hz) 6.81 (2H, d, J=8.6Hz) 6.99 (2H, d, J=8.6Hz) 7.26-7.47 (3H, m) 7.96-7.99 (2H, m)

EI-MSm/z ; 450 (M+)

IR (KBr, cm⁻¹) 3411, 1736, 1643, 1610, 1535

【0095】実施例43

(s)-2-ブタノイルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステルの製造
実施例1の化合物(0.86g)から無水トリフルオロ酢酸の代わりに酪酸クロリドを用いて、実施例35と同様の手順で下記性状を有する表記化合物(0.63g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 0.92 (3H, t, J=7.3Hz) 1.25 (3H, t, J=6.9Hz) 1.56-1.70 (2H, m) 2.15 (2H, t, J=7.6Hz) 2.38 (3H, s) 2.97 (2H, t, J=6.6Hz) 3.03-3.12 (2H, m) 4.16 (2H, q, J=6.9Hz) 4.22 (2H, t, J=6.6Hz) 4.79-4.86 (1H, m) 5.85 (1H, d, J=13.8Hz) 6.81 (2H, d, J=8.6Hz) 6.99 (2H, d, J=8.6Hz) 7.39-7.47 (3H, m) 7.95-8.00 (2H, m)

EIMS m/z ; 464 (M+)

53

I R (KBr, cm⁻¹) 3330, 1730, 1641, 1610, 1581, 1539, 1512

【0096】実施例44

(s) -2-メタンスルホニルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステルの製造
実施例1の化合物(0.50g)から無水酢酸の代わりにメタンスルホニルクロリドを用いて、実施例34と同様の手順で下記性状を有する表記化合物(0.19g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.28 (3H, t, J=6.9Hz) 2.38 (3H, s) 2.72 (3H, s) 2.94-3.12 (4H, m) 4.17-4.25 (4H, m) 4.29-4.37 (1H, m) 4.77 (1H, d, J=8.9Hz) 6.85 (2H, d, J=8.6Hz) 7.08 (2H, d, J=8.6Hz) 7.37-7.47 (3H, m) 7.96-8.00 (2H, m)

EI-MS m/z ; 472 (M+)

I R (KBr, cm⁻¹) 3330, 1730, 1641, 1610, 1581, 1539, 1512

【0097】実施例45

(s) -2-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例1の化合物(0.43g)から無水酢酸の代わりにトリフルオロメタンスルホニルクロリドを用いて、実施例34と同様の手順で下記性状を有する表記化合物(0.11g)を得る。

¹HNMR (DMSO-d₆, ppm) 1.01 (3H, t, J=7.3Hz) 2.34 (3H, s) 2.79-3.14 (6H, m) 4.17 (2H, t, J=6.6Hz) 4.39-4.48 (1H, m) 6.83 (2H, d, J=8.6Hz) 7.17 (2H, d, J=8.6Hz) 7.47-7.53 (3H, m) 7.89-7.93 (2H, m) 8.14-8.18 (1H, m) 9.55 (1H, d, J=8.6Hz)

EI-MS m/z ; 526 (M+)

I R (KBr, cm⁻¹) 3302, 1705, 1650, 1616, 1554, 1515

【0098】実施例46

(s) -2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2-イソインドリル)-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステルの製造

実施例2の化合物(0.303g)のエタノール(10mL)溶液にトリエチルアミン(0.142g)とエトキシカルボニルフタルイミド(0.154g)を加え、加熱還流する。原料が消失したのを確認後、反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出する。常法通り処理し、シリカ

54

ゲルカラムで精製して、下記性状を有する表記化合物(0.163g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.25 (3H, t, J=6.9Hz) 2.31 (3H, s) 2.90 (2H, t, J=6.6Hz) 3.41-3.56 (2H, m) 4.13 (2H, t, J=6.6Hz) 4.24 (2H, q, J=6.9Hz) 5.08 (1H, dd, J=7.2&5.9Hz) 6.70 (2H, d, J=8.6Hz) 7.04 (2H, d, J=8.6Hz) 7.36-7.45 (3H, m) 7.60-7.80 (4H, m) 7.93-7.97 (2H, m)

EI-MS m/z ; 524 (M+)

I R (CHCl₃, cm⁻¹) 3020, 1780, 1740, 1716, 1515

【0099】[実施例47乃至52の共通原料の製造例] (s) -2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸エチルエステル(実施例1で得られる化合物)(1.482g)をエタノール(20mL)に溶解し、1M水酸化ナトリウム溶液(4.8mL)を加え、室温で3時間攪拌する。常法通り処理し、カルボン酸(1.27g)を得る。(Ms. 466 (M+), I R (KBr) 1716 cm⁻¹ (br.))

上記のカルボン酸(1.22g)のTHF(20mL)溶液にN-ハイドロキシコハク酸イミド(0.301g)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(0.539g)を加え、室温で21時間攪拌する。不溶物を濾去し、濾液を濃縮後、生じる結晶をジイソプロピルエーテルを加えて濾取し、目的とする活性エステル(1.30g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.41 (9H, s) 2.37 (3H, s) 2.85 (4H, br.) 2.97 (2H, t, J=7.6Hz) 3.11-3.26 (2H, m) 4.22 (2H, t, J=6.6Hz) 4.86 (1H, br.) 6.85 (2H, d, J=8.6Hz) 7.18 (2H, d, J=8.6Hz) 7.36-7.44 (3H, m) 7.96-7.99 (2H, m)

EI-MS m/z ; 563 (M+)

I R (KBr, cm⁻¹) 3361, 1738, 1690, 1514

【0100】実施例47

(s) -2-トリフルオロアセチルアミノ-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオンアミドの製造

活性エステル(0.650g)のジオキサン(20mL)溶液に28%アンモニア水(0.3g)を加え、室温で4時間攪拌する。反応液を濃縮後、残渣に酢酸エチルと水を加え、有機層を分取し、水洗、乾燥後、減圧下に濃縮乾固する。結晶性残渣にジイソプロピルエーテルを加え濾取し、乾燥してアミド体(0.511g, 79%)を得

50

る。アミド体 (0.472g) にトリフルオロ酢酸 (3ml) を加え室温で3時間静置する。反応液を減圧下に濃縮乾固した後、塩化メチレン (10ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.225g)、無水トリフルオロ酢酸 (0.255g) を加え室温で24時間攪拌する。常法通り処理し、結晶として、下記性状を有する表記化合物 (0.322g)を得る。

¹HNMR (DMSO-d₆, ppm) 2.49 (3H, s) 2.94-3.21 (4H, m) 4.32 (2H, t, J=6.6Hz) 4.54-4.63 (1H, m) 6.99 (2H, d, J=8.6Hz) 7.33 (2H, d, J=8.6Hz) 7.60-7.69 (3H, m) 7.83 (1H, s) 8.05-8.08 (2H, m) 9.66 (1H, d, J=8.3Hz)

E I -MSm/z ; 461 (M+)
IR (KBr, cm⁻¹) 3471, 3290, 1703, 1668, 1616, 1552, 1514

【0101】実施例48

(s) -2, 2, 2-トリフルオロ-N-[2-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}-1-(ピロリジン-1-カルボニル)-エチル]アセタミドの製造

活性エステル (0.634g) から実施例47と同様にして、下記性状を有する表記化合物 (0.33g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.55-1.80 (4H, m) 2.37 (3H, s) 2.59-2.67 (1H, m) 2.92-3.04 (4H, m) 3.28-3.53 (3H, m) 4.22 (2H, t, J=6.9Hz) 4.77-4.85 (1H, m) 6.82 (2H, d, J=8.6Hz) 7.07 (2H, d, J=8.6Hz) 7.32 (1H, d, J=7.6Hz) 7.37-7.47 (3H, m) 7.95-7.99 (2H, m)

E I -MSm/z ; 515 (M+)
IR (KBr, cm⁻¹) , 3290, 1705, 1670, 1616, 1514

【0102】実施例49

(s) -N-エチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}-2-(2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ)プロピオンアミドの製造

活性エステル (0.845g) から実施例47と同様にして、下記性状を有する表記化合物 (0.516g)を得る。

¹HNMR (DMSO-d₆, ppm) 1.01 (3H, t, J=7.3Hz) 2.34 (3H, s) 2.79-3.14 (6H, m) 4.17 (2H, t, J=6.6Hz) 4.39-4.48 (1H, m) 6.82 (2H, d, J=8.6Hz) 7.17 (2H, d, J=8.6Hz) 7.47-7.53 (3H, m) 7.89-7.93 (2H, m) 8.14-8.18 (1H, m) 9.55 (1H, d, J=

E I -MSm/z ; 489 (M+)

IR (KBr, cm⁻¹) , 3302, 1705, 1650, 1616, 1554, 1515

【0103】実施例50

(s) -N, N-ジエチル-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}-2-(2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ)プロピオンアミドの製造

10 活性エステル (0.845g) から実施例47と同様にして、下記性状を有する表記化合物 (0.600g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.03 (3H, t, J=7.3Hz) 1.08 (3H, t, J=7.3Hz) 2.37 (3H, s) 2.84-3.14 (7H, m) 3.51-3.64 (1H, m) 4.21 (2H, t, J=6.6Hz) 4.97 (1H, dd, J=13.9 & 7.9Hz) 6.82 (2H, d, J=8.6Hz) 7.07 (2H, d, J=8.6Hz) 7.37-7.47 (3H, m) 7.96-8.00 (2H, m)

E I -MS m/z ; 517 (M+)
IR (KBr, cm⁻¹) , 3020, 1720, 1637, 1512

【0104】実施例51

(s) -2, 2, 2-トリフルオロ-N-[2-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}-1-(モルホリン-4-カルボニル)エチル]アセタミドの製造

活性エステル (0.845g) から実施例47と同様にして、下記性状を有する表記化合物 (0.569g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 2.38 (3H, s) 2.86-3.71 (12H, m) 4.22 (2H, t, J=6.6Hz) 4.98-5.06 (1H, m) 6.85 (2H, d, J=8.6Hz) 7.05 (2H, d, J=8.6Hz) 7.35-7.47 (3H, m) 7.96-8.00 (2H, m)

E I -MS m/z ; 531 (M+)

IR (KBr, cm⁻¹) 3463, 3310, 1720, 1632, 1554, 1514

【0105】実施例52

(s) -[3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}-2-(2, 2, 2-トリフルオロアセチルアミノ)プロピオニルアミノ]酢酸エチルエステルの製造

活性エステル (0.845g) から実施例47と同様にして、下記性状を有する表記化合物 (0.643g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.26 (3H, t, J=7.3Hz) 2.37 (3H, s) 2.97 (2H, t, J=

50 50 (2H, m) 7.37 (3H, s) 7.97 (2H, t, J=

= 6.6 H) 3.00 - 3.15 (2H, m) 3.86 - 4.03 (2H, m) 4.15 - 4.24 (4H, m) 4.57 - 4.65 (1H, m) 5.97 (1H, b r. s) 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.21 (1H, d, J = 7.3 Hz) 7.40 - 7.47 (3H, m) 7.96 - 7.99 (2H, m)

E I - MS m/z ; 547 (M+)

I R (KBr, cm⁻¹) 3300, 1736, 1707, 1659, 1612, 1552, 1514

【0106】実施例53

(s) - 2-エチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステル 塩酸塩

実施例5の生成化合物(0.27g)のエーテル(5ml)溶液に4N-HCl-ジオキサン溶液(0.3ml)を加え室温で18時間攪拌する。生じる結晶を濾取し、エーテルで洗浄後乾燥し、下記性状を有する表記塩酸塩(0.2g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.15 (3H, t, J = 6.9 Hz) 1.50 (3H, t, J = 7.3 Hz) 2.37 (3H, s) 2.96 (2H, t, J = 6.6 Hz) 3.10 (br. s) 3.35 - 3.68 (2H, m) 3.96 (1H, br. s) 4.11 - 4.23 (4H, m) 6.82 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.41 - 7.47 (3H, m) 7.96 - 7.99 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 423 (M++1-HCl)

【0107】実施例54

(s) - 3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}-2-n-プロピルアミノプロピオン酸エチルエステル 塩酸塩

実施例11の生成化合物(0.3g)から実施例53と同様に処理して、下記性状を有する表記塩酸塩(0.24g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz) 1.17 (3H, t, J = 7.3 Hz) 1.85 - 2.07 (2H, m) 2.42 (3H, s) 3.08 (2H, t, J = 6.6 Hz) 3.32 - 3.60 (2H, m) 3.98 (1H, br. s) 4.15 (2H, q, J = 7.3 Hz) 4.27 (2H, t, J = 6.6 Hz) 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.17 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.48 - 7.50 (3H, m) 8.11 - 8.15 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 437 (M++1-HCl)

【0108】実施例55

(s) - 2-イソプロピルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステル 塩酸塩

実施例9の生成化合物(0.10g)から実施例53と同

様に処理して、下記性状を有する表記塩酸塩(0.09g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.16 (3H, t, J = 7.3 Hz) 1.48 (3H, d, J = 6.6 Hz) 1.55 (3H, t, J = 6.6 Hz) 2.39 (3H, s) 3.01 (2H, t, J = 6.3 Hz) 3.30 - 3.75 (3H, m) 4.03 (1H, m) 4.16 (2H, q, J = 7.3 Hz) 4.28 (2H, t, J = 6.3 Hz) 6.82 (2H, d, J = 8.9 Hz) 7.18 (2H, d, J = 8.9 Hz) 7.44 - 7.46 (3H, m) 8.03 - 8.07 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 437 (M++1-HCl)

【0109】実施例56

(s) - 2-イソブチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステル 塩酸塩

実施例19の生成化合物(0.45g)から実施例53と同様の処理で、下記性状を有する表記塩酸塩(0.36g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.02 - 1.06 (6H, m) 1.20 (3H, t, J = 7.3 Hz) 2.25 - 2.70 (2H, m) 2.39 (3H, s) 3.03 (2H, t, J = 6.3 Hz) 3.40 - 3.62 (2H, m) 4.03 (1H, br. s) 4.18 (2H, q, J = 7.3 Hz) 4.27 (2H, t, J = 6.9 Hz) 6.82 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.43 - 7.47 (3H, m) 8.06 - 8.11 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 451 (M++1-HCl)

【0110】実施例57

(s) - 2-ベンジルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステル 塩酸塩

実施例25の生成化合物(0.32g)から実施例53と同様に処理して、下記性状を有する表記塩酸塩(0.14g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.14 (3H, t, J = 7.3 Hz) 2.40 (3H, s) 3.05 (2H, d, J = 6.9 Hz) 3.30 - 3.52 (2H, m) 3.80 (1H, br. s) 4.00 - 4.30 (6H, m) 6.77 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.25 - 7.60 (9H, m) 8.10 - 8.14 (2H, m)

FAB-MS m/z ; 485 (M++1-HCl)

【0111】実施例58

(s) - 2-ジエチルアミノ-3-{4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル}プロピオン酸エチルエステル 塩酸塩

実施例6の生成化合物(1.00g)から実施例53と同様に処理して、下記性状を有する表記塩酸塩(0.57g)を得る。

g)を得る。

¹HNMR (CDCl₃, ppm) 1.08 (3H, t, J = 7.3 Hz) 1.45–1.60 (6H, m) 2.37 (3H, s) 2.97 (2H, t, J = 6.6 Hz) 3.10–3.90 (7H, m) 4.08 (2H, q, J = 7.3 Hz) 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz) 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.18 (2H, d, J = 8.6 Hz) 7.40–7.43 (3H, m) 7.96–7.99 (2H, m)

FAB-MS m/z : 451 (M++1-HCl)

【0112】本発明化合物の薬理学的試験

試験例

実験には、個別ゲージに入れたインスリン非依存型の糖尿病マウス「KK-Ay/Ta Jc1」（雄性、日本クレア、10週齢、1群=3匹）を用いた。マウスは、試験開始5日前から粉末飼料「CE-2」（日本クレア）で自由摂取により飼育した。試験第1日目の午前9時から午後1時まで絶食とし、その後尾静脈より血液をヘパリン採取 (50 μL) し、体重を測定した。血液は氷中*

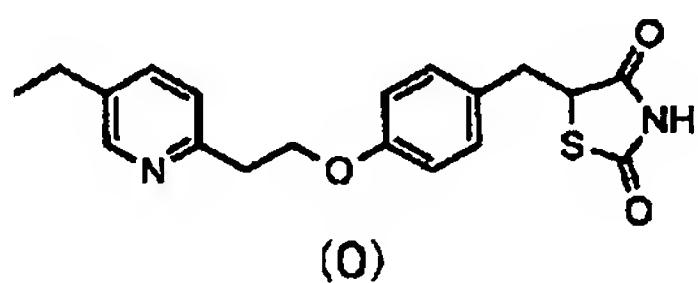
*に維持し、遠心分離 (10000回転、5分) 後、得られた血漿中のグルコース及びトリグリセライド濃度を各々、グルコースC-IIテストワコー及びトリグリセライドEテストワコー（和光純薬工業株式会社）を用いて測定した。各群の平均血糖値（約400mg/dL）が等しくなるように群分けした後、本発明化合物を粉末飼料「CE-2」に0.020%あるいは0.005%の割合で混ぜた混餌飼料で4日間飼育した。マウスの体重および摂餌量から推定投与量 (mg/kg/日) を算出した。試験第5日に第1日目と同様に血液を採取し、血漿中のグルコース及びトリグリセライド濃度を測定した。尚、本発明化合物を含まない飼料で飼育した群を対照群とし、また陽性対照化合物として式(O)で示されるピオグリタゾン（混餌割合：0.020%）を用いた。各群の血糖及び血中トリグリセライド値の変化率(%)は下式で算出し、その結果は表1に示すとおりであった。

10 【0113】
【数1】

$$\left[1 - \frac{\text{各群の第5日の血糖あるいはトリグリセライド値}}{\text{各群の第1日の血糖あるいはトリグリセライド値}} \right] \times 100$$

【0114】

【化49】



【0115】

【表1】

表 1

化合物群	混餌割合 (%)	推定投与量 (mg/kg/g)	血糖変化率 (%)	血中トリグリセライド変化率 (%)
対照群	-		+ 6	- 6
陽性対照群 (ヒメケリタツン)	0. 020	3 8	- 4 7	- 7 1
実施例 7	0. 020	3 8	- 5 6	- 8 4
	0. 005	1 0	- 4 5	- 6 7
実施例 8	0. 020	3 8	- 4 9	- 7 7
	0. 005	1 0	- 3 6	- 4 6
実施例 10	0. 020	3 2	- 6 1	- 7 9
	0. 005	9	- 5 2	- 8 4
実施例 13	0. 020	3 6	- 4 5	- 8 4
	0. 005	9	- 4 3	- 7 5
実施例 17	0. 020	3 8	- 5 2	- 7 7
	0. 005	9	- 3 2	- 5 0
実施例 20	0. 020	3 5	- 5 4	- 8 4
	0. 005	1 0	- 4 1	- 8 0
実施例 27	0. 020	3 8	- 4 9	- 8 3
	0. 005	1 0	- 5 2	- 8 0
実施例 30	0. 020	3 5	- 5 0	- 8 6
	0. 005	1 0	- 3 7	- 7 2
実施例 55	0. 020	3 3	- 6 4	- 8 2
	0. 005	9	- 5 4	- 8 5

【0116】急性毒性試験

実験には、「Jcl/ICR」マウス（雄性、日本クレア、6週齢、1群=5匹）を用いた。これらに表1に示した本発明化合物 250 mg/kgを腹腔内投与して1週間観察したが、いずれも生存した。

【0117】上記試験結果（表1）から明らかな通り、本発明化合物は、陽性対照化合物と比較しても優れた血

糖低下作用及び血中トリグリセライド低下作用を示した。尚、本発明化合物は乳酸アシドーシスを引き起こすこともなく、かつ過度の低血糖を引き起こすこともなかった。このことから、本発明化合物は糖尿病の治療に有用であるばかりでなく、糖尿病の各種合併症及び血中脂質低下剤としても有用である。しかもいずれも有効量に比し、毒性の低い、安全性の高い化合物である。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁶A 61 K 31/44
31/535
C 07 D 213/30

識別記号 庁内整理番号

ADP

F I

A 61 K 31/44
31/535
C 07 D 213/30

技術表示箇所

ADP

233/58		233/58	
235/06		235/06	
263/32		263/32	
263/56		263/56	
277/14		277/14	
277/24		277/24	
277/64		277/64	
405/04	2 3 3	405/04	2 3 3
	2 3 5		2 3 5
409/04	2 3 3	409/04	2 3 3
	2 3 5		2 3 5
413/04	3 0 7	413/04	3 0 7
	3 3 3		3 3 3
417/04	3 0 7	417/04	3 0 7
	3 3 3		3 3 3

(72)発明者 渡辺 一弘

大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号

住友金属工業株式会社内